Aus dem
Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. rer. nat. K. Kirschfeld
Arbeitsgruppe: Professor Dr. med. V. Braitenberg
und aus dem
Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. E. Betz

Antwortlatenzen im visuellen Kortex bei Katzen mit operativ induziertem Strabismus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GERHARD WILHELM ESCHWEILER
aus Eschweiler

1987

UNIV.
LIBRARY
OF ILL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0030

Aus dem
Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. rer. nat. K. Kirschfeld
Arbeitsgruppe: Professor Dr. med. V. Braitenberg
und aus dem
Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. E. Betz

Antwortlatenzen im visuellen Kortex bei Katzen mit operativ induziertem Strabismus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GERHARD WILHELM ESCHWEILER
aus Eschweiler

1987

Dekan:	Professor Dr. med. H.-J. Gerth
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. Ing. J. Rauschecker
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. E. Betz

Meinen Eltern

Vorwort

Diese Dissertation entstand in den Jahren 1983 bis 1986 im Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik in Tübingen. Ich danke vor allem Herrn PD Dr. Josef Rauschecker, der mich in dieser Zeit betreute und mir verdeutlichte, welche Komplexität Antwortlatenzmessungen in der praktischen Durchführung und in der inhaltlichen Deutung für die Signalverarbeitung im Kortex beinhalten. Ohne seine Unterstützung und Aufmunterung hätte ich es nicht geschafft.

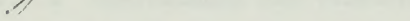
Für einen Medizinstudenten ist es ein besonderes Erlebnis in einer rein wissenschaftlich ausgerichteten Arbeitsgruppe wie der Abteilung Prof. V. Braitenberg zu lernen und zu arbeiten. Ich danke den Herren Prof. Braitenberg und Prof. Betz für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes.

Mit den Doktoranden Almut Friederichs, Uli Egert, Michael Popp und Wolfgang Schrader fühle ich mich nach den fruchtbaren Diskussionen und den langen Experimentierabenden freundschaftlich verbunden.

Nicht zuletzt möchte ich Sabine Hahn für ihre tatkräftige Hilfe bei der histologischen Färbung und für die Ausgestaltung der Abbildungen und Ulrike Winz, Claudia Nießen, Cornelius Waller und meiner Mutter für die Hilfe beim Abtippen des Manuskriptes danken.

Tübingen, im Dezember 1986

Gerhard W. Eschweiler



1. Fragestellung und Ziel der Arbeit 1

2. Einleitung 3

2.1 Geschichte der Sehphysiologie und der Amblyopie-forschung 3

2.2 Das visuelle System 5
2.2.1 Die Retina 6
2.2.2 Retino-genikulo-kortikale Projektion 8
2.2.3 Der primäre visuelle Kortex 9
2.2.4 Augenmotorik 11
2.2.5 Entwicklung 13

2.3 Klinische Aspekte der Schielamblyopie 15
2.3.1 Kompensationsmechanismen 16
2.3.2 Definition und Formen der Amblyopie 18
2.3.3 Diagnostik der Amblyopie 19
2.3.4 Sozioökonomie und Therapie 21

2.4 Schielmodell Katze 21
2.4.1 Subkortikale Änderungen 23
2.4.2 Kortikale Änderungen 24

3. Material und Methoden 27

3.1 Aufzucht und Art der Schieloperation 27

3.2 Versuchsablauf 27
3.2.1 Präparationstechnik 27
3.2.2 Überwachung des Versuchstiers 29
3.2.3 Bestimmung des Schielwinkels und der Retinotopie 30

3.3 Elektrophysiologische Untersuchung 31
3.3.1 Extrazelluläre Einzelzellableitung 31
3.3.2 Lichtreizanlage 32
3.3.3 Verarbeitung des Signals 34

3.4 Analyse der Antworteigenschaften der Zelle 36
3.4.1 Analyse der Standardeigenschaften 36
3.4.2 Analyse der PSTH's auf geblitzte Reize 37

3.5 Histologische Untersuchung 39

3.6 Penetrationsrekonstruktion 40

4. Ergebnisse 42

4.1 Ausmaß der Augenfehlstellung 42
4.1.1 Deviation in horizontaler Richtung 42
4.1.2 Zusätzliche Abweichungen 42

4.2 Verteilung der Neurone in Area 17 45
4.2.1 Eigenschaften der rezeptiven Felder 46
4.2.1.1 Größe des rezeptiven Feldes 46
4.2.1.2 Antwortgüte der Neurone auf bewegte Reize 47
4.2.1.3 Orientierungs- und Richtungsspezifität 48
4.2.2 Okuläre Dominanz und Reaktivität auf geblitzte Reize 49
4.2.3 Lokalisation der Neurone 54
4.2.3.1 Hemisphärenlokalisation der Zellantwort 54
4.2.3.2 Schichtenanalyse 56

4.3 Analyse der Zellantworten auf geblitzte Reize in 56

der Area 17
4.3.1 Antwortverhalten der Einzeltiere bei Standardluminanz 56
4.3.1.1 Rekonstruktion einer Einzelpenetration 58
4.3.1.2 Extremwerte zeitlicher Präzision 58
4.3.1.3 Darstellung der Latenzen in Abhängigkeit vom Schielwinkel 63
4.3.2 Antwortlatenzen der Neurone 65
4.3.2.1 Gesamtdarstellung der Antwortlatenzen 65
4.3.2.2 Latenzverteilung bei Aufzeichnung nur der jeweils kürzesten Antwort 71
4.3.2.3 Unterschiede zwischen monokulären und binokulären Zellen 71
4.3.3 Latenzbeeinflussung durch die Lokalisation der Neurone 77
4.3.3.1 Hemisphärenlokalisation und Orientierungspräferenz 77
4.3.3.2 Laminäre Unterschiede der Latenzantworten 77
4.3.4 Kontrastabhängige Latenzunterschiede 79
4.3.4.1 Vergleich zwischen Standardluminanz und hoher Luminanz 79
4.3.4.2 Latenzunterschiede im skotopischen Bereich 85
4.3.4.3 Antwortlatenzen bei hohem Kontrast im Vergleich mit Normaltieren 87
4.3.5 Abhängigkeit der Latenzen untereinander 90
4.3.5.1 Abhängigkeit der Initial- und Gipfellatenzen voneinander 90
4.3.5.2 Korrelation der Anstiegssteilheit der Zellantwort auf einen geblitzten Reiz mit der Initiallatenz 92

4.4 Latenzen von Antworten außerhalb der Area 17 92
4.4.1 Antwortlatenzen von CGL-Fasern 92

4.4.2 Antwortverhalten der Neurone aus Area 18 94

5. Diskussion 95

5.1 Methodik 95

5.1.1 Folgen der Schieloperation 95
5.1.2 Schielwinkelbestimmung und Fixationsmodus 96
5.1.3 Messung von Antwortlatenzen 98

5.2 Inhalt 100

5.2.1 Verlust der Binokularität 100
5.2.2 Verlängerung der Antwortlatenzen 102
5.2.3 Zeitliche Präzision 103
5.2.4 Latenzunterschiede zwischen monokulären und binokulären Neuronen 106
5.2.5 Sind Antwortlatenzen als Maß für eine Amblyopie brauchbar? 107
5.2.6 Schielwinkel und Richtung der Deviation 108
5.2.7 Ist das nicht-deviierende Auge normal? 109
5.2.8 Kontrastabhängige Latenzveränderungen 110
5.2.9 Lokalisation des "Defektes" 112
5.2.10 Induktion einer Schielamblyopie 115
5.2.11 Integration von zeitlich-räumlicher Information 116

6. Zusammenfassung 121

7. Literaturverzeichnis 123

8. Lebenslauf 142

1. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Seit den grundlegenden Arbeiten Hubels und Wiesels (1962), die die primäre Struktur des visuellen Kortex bei Katzen und höheren Säugern untersucht haben, sind Experimente bei künstlich induziertem Schielen unternommen worden. Auffällig war zunächst die Zerstörung der Binokularität der kortikalen Neurone (Hubel & Wiesel, 1965) und die Veränderung anderer Antworteigenschaften, wie z.B. die rezeptive Feldgröße, die Kontrastadaptation, das Tuningverhalten und die Antwortgüte (Chino et al., 1983). Eine primäre Verminderung des Anteils der vom schielenden Auge erregten Zellen wurde nur von einigen (Baker et al., 1974; Kalil et al., 1984) beobachtet, während andere dies verneinen (Hubel & Wiesel, 1965; Blakemore, 1976).

Untersuchungen über das Antwortverhalten vorgeschalteter sensorischer Umschaltstationen wie CGL und Retina führten zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Während einige (Ikeda & Tremain, 1979; Chino et al., 1980) schon auf retinalem Niveau Veränderungen beobachteten, konnten andere (Cleland et al., 1982) dies nicht bestätigen. Die detaillierte Untersuchung von visuellen Antwortlatenzen auf Einzelzellniveau in der Area 17 wurde im Gegensatz zu Latenzbestimmungen bei elektrischer Reizung (Freeman & Tsumoto, 1983) bis jetzt noch nicht durchgeführt. Dabei spielen zeitliche Phänomene neben räumlichen Aspekten eine entscheidende Rolle in der intrakortikalen Verarbeitung und Integration visueller Signale (Gardner et al., 1985).

Die vorliegende Arbeit versucht diese Lücke zu schließen und anhand der gewonnenen Daten eine Aussage über die absolute Dauer und Präzision der visuellen Latenzen zu treffen. Unterschiedliche Laufzeiten vom schielenden gegenüber dem nicht-schielenden Auge bis zur überschwelligen Erregung der kortikalen Neurone könnten

das elektrophysiologische Korrelat der Amblyopie darstellen.

Besonderer Augenmerk wird auf die zeitliche Präzision der Antwort gerichtet, da die psychophysischen Phänomene des "Crowding" (Hess, 1982) und der im Vergleich zum Reihentypen-Visus herabgesetzte Einzeltypen-Visus auf eine zeitlich-räumliche Dispersion der neuronalen Erregung im visuellen Kortex schließen lassen. Die relative Verschiebung und Präzisionsänderung von monokulär im Vergleich zu binokulär erregbaren Neuronen wird ebenso untersucht wie die Latenzen von einigen CGL-Afferenzen und Kortexneuronen der Area 18. Der Einfluß unterschiedlicher Leuchtdichten auf die visuelle Latenz kann neben der Analyse in verschiedenen Schichten des Kortex Hinweise auf die Lokalisation des "Defektes" innerhalb des visuellen Systems geben.

2. Einleitung

2.1 Zur Geschichte der Sehphysiologie und der Amblyopieforschung

In der Antike entwickelten die Griechen die "Fühlfaden"-Theorie über das Sehen, die bis in die Neuzeit Anerkennung fand. Derzufolge tritt ein "Sehgeist" aus dem Auge, umfängt das beobachtete Objekt, um danach zum Kristall (= Linse) im Innern des Auges zurückzukehren. Zu Beginn des 17. Jahrhunderts gelang es Johannes Kepler (1611) den genauen Strahlengang des Lichtes im Ochsenauge zu erklären. Er wies als erster der Retina die eigentliche sensorische Funktion zu. Etwa zur gleichen Zeit verfaßte Franciscus Aguilonius sein Lehrbuch der Optik (1613). Damit wurde die Bedeutung der Binokularität des Sehens und der Begriff des Horopters, der heute als Halbkreis der Punkte definiert ist, die auf korrespondierenden Stellen beider Netzhäute abgebildet werden, in die Diskussion eingebracht. An angeschliffenen Leichenaugen demonstrierte Mitte des 17. Jahrhunderts der Jesuitenpater Christoph Scheiner (1619) die Projektion eines verkleinerten umgekehrten Bildes auf die Netzhaut, von einem hellen Objekt der Außenwelt ausgehend. 1738 führte Robert Smith den Begriff der korrespondierenden Netzhautpunkte und der Querdisparation als Grundlage der Stereopsis ein. John Taylor (1708-1772), "eine besonders schillernde Gestalt unter denjenigen, die im 18. Jahrhundert Beiträge zur Pathophysiologie des Schielens leisteten", deutete in seinem Hauptwerk von 1750 das Phänomen der Suppression und Amblyopie des schielenden Auges mit dem Satz: "Obgleich Bilder der Gegenstände auch im Schielauge entstehen, sind die Eindrücke der Strahlen so schwach, daß das vollkommene Gesicht des anderen Auges nicht gehindert wird."
Fußnote: Der kurze Abriß der Entwicklung der Sehphysiologie bis 1850 ist zitiert nach Krastel et al., 1984.

Wheatstone (1838) führte das Stereoskop, den Gedanken des binokulären Wettstreites und Panum (1858) das nach ihm benannte "Panumsche Areal" vor und hinter dem Horopter ein, innerhalb dessen eine binokuläre Fusion möglich ist.

Die ätiologischen Vorstellungen über das Schielen aus der Antike, nach denen der Muskelkrampf als auslösender Faktor betrachtet wurde, aber auch die Erblichkeit des Leidens bekannt war, ("...von Schielern stammen Schielende ab, wenigstens in der Mehrzahl..."; Hippokrates, 460-380 v.Chr.), wurden im Mittelalter bis zur Neuzeit um magisch-mystische Erklärungsversuche aus der Volksmedizin ergänzt. Schwangeren Frauen wurde geraten, weder Schielende noch die Sonne direkt anzuschauen, um die Leibesfrucht zu schützen. Heister stellte 1747 die Theorie auf, daß Schielen bei einseitig gesäugten Kindern aufträte und gab damit einen Ausblick auf die Deprivationsamblyopie. Abhilfe sollte bringen: Zugpflaster hinter die Ohren kleben, Aderlässe, Abführungen und Schröpfungen. Bartisch konstruierte um 1580 abenteuerliche Gesichtsmasken, um die Augen aus dem Schielen herauszuführen.

Um die Mitte des 19. Jahrhunderts, mit der Einführung der Myotomie durch Dieffenbach (1839), anfangs ohne Anästhesie, konnte eine konsequente moderne Therapie in Verbindung mit der Korrektur von Refraktärfehlern (Donders) und Okklusionsbehandlung (Worth) begonnen werden. Zusammen mit diesen Ophthalmologen haben die damals führenden Physiologen Helmholtz, Hering und Wundt das Niveau der Diskussion über den binokulären Raumsinn auf eine Ebene gebracht, an deren Grundpfeilern noch heute gefeilt wird.

Zwar hatte Galvani (1786-1789) einen Froschmuskel

durch die elektrische Stimulation seines Nervens zur Kontraktion gebracht und eine solche Elektrizitätsproduktion im Gehirn vermutet. Um 1850 hatte Helmholtz selbst als erster die Leitungsgeschwindigkeit eines peripheren Nervens gemessen. Aber erst in den neunziger Jahren wurde das Neuron als solches von Waldeyer (1891) und die synaptischen Kontakte von Ramon Y Cajal (1892) beschrieben.

Das 20. Jahrhundert brachte zahlreiche technische Neuerungen. Intrakortikale und intrazelluläre Messungen mit einer Mikroelektrode wurden möglich. Ende der vierziger Jahre stellten Hodgkin und Huxley (1952) die Ionentheorie der Membranströme auf. Etwa gleichzeitig führte Katz (nach Katz 1966) die Änderung des postsynaptischen Potentials auf die Ausschüttung quantisierter Transmittermengen aus synaptischen Vesikeln zurück. Eccles (1957) unterschied sowohl exzitatorisch als auch inhibitorisch wirkende postsynaptische Potentiale (EPSP v. IPSP), deren Integration das Neuron durchführt und das ab einem gewissen Schwellenpotential ein elektrisches Aktionspotential (Spike) auslöst. Dieses wird axonal weitergeleitet und moduliert so die Entladungsfrequenz der angesteuerten Nervenzelle oder des Effektororgans (z.B. Muskel).

2.2 Das visuelle System

Der Gesichtssinn des Menschen hat die kaum vorstellbare Aufgabe, in einer Umwelt bei verschiedensten Beleuchtungen Muster wahrzunehmen, aufzulösen und intrakortikal einen Vergleich mit abgespeicherten ähnlichen Mustern zu ermöglichen. Eine entsprechend hohe Rezeptorenzahl von ca. 125 Millionen bei Menschen erlaubt eine maximale Bildauflösung von 1 Bogenminute (0,04 μ m) auf der Retina, die jedoch auf die zentrale Fovea beschränkt ist, um das Auge nicht auf Fußballgröße anwachsen zu las-

sen (Alpern, 1982). Stattdessen sind die Bulbi mit jeweils sechs Muskeln - den schnellsten und präzisesten des gesamten Körpers - versehen, um ein Objekt im Blickfeld abtasten und einer fovealen Feinanalyse unterziehen zu können.

2.2.1 Retina

Nachdem die elektromagnetischen Wellen den optischen Apparat passiert haben, lösen sie in den beiden Rezeptorenarten, den Stäbchen, deren Dichte über die gesamte Retina annähernd gleich ist, und den Zapfen, die am dichtesten in der Fovea höherer Vertebraten gepackt sind, einen Transduktionsprozeß des Sehfarbstoffes aus. Diese Stereoisomerisation des Retinals verursacht elektrische Membranveränderungen in Form einer Hyperpolarisation auf ein Rezeptorpotential von -25 bis -40 mV (O'Brian, 1982).

Im Gegensatz zum Menschen besitzt die Katze als nachtaktiver Jäger relativ weniger Zapfen und zeigt deshalb eine bessere Dunkeladaptation. Das Membranpotential der Bipolarzellen wird von den Rezeptoren amplitudenmoduliert. Eine laterale Verrechnung und Modulation erfolgt über Horizontal- und Amakrinzellen. Erst ab dem Initialsegment der Ganglienzellen erfolgt die Transformation dieser Polarisationsänderungen in Frequenzänderungen der generierten Aktionspotentiale (Dowling et al.,1976).

Da die Konvergenz des Signalstromes die Divergenz durch die Lateralverschaltung (Horizontal- und Amakrinzellen) überwiegt - es liegt beim Menschen ein Verhältnis von 125 Mill. Rezeptoren zu 1 Million Ganglienzellen vor -, ist die Ganglienzelle außerhalb der Foveola, wo eine 1:1-Verschaltung vorliegt, der determinierende Faktor für die Größe des erregenden rezeptiven Feldes (RF). Durch eine Überlappung ihrer Dendritenfelder kann

die Auflösungsmöglichkeit der Retina auf Werte unterhalb des Felddurchmessers gesteigert werden.

Man unterscheidet zwei funktionelle Zelltypen: Die antagonistische Organisation beinhaltet bei einer On-Zelle ein Zentrum, das mit einer Frequenzerhöhung der Feuerrate auf einen Lichtreiz antwortet, während eine stärkere Beleuchtung der konzentrischen RF-Peripherie zu einer Abnahme der Entladungsrate führt. Off-Zentrums-Neurone reagieren optimal auf einen dunklen Fleck mit einem hellen Hof, der die RF-Peripherie erregt. Neben dieser On-Off-Einteilung (Kuffler, 1953) nach dem bevorzugten Reizmuster gibt es eine Dreigliederung nach morphologischen und physiologischen Gesichtspunkten:

1) Der morphologische als α-Zelle bezeichnete Typ (Boycott & Wässle, 1974) mit einem dichten, aber weit verzweigten Dendritenbaum zeigt elektrophysiologisch brisk-phasische (= Y) Übertragungseigenschaften mit nicht-linearem Summationsverhalten, hoher Flicker-fusionsfrequenz (FFF) und großen rezeptiven Feldern (Enroth-Cugell & Robson, 1966). Sie könnten der Bewegungserkennung dienen (Cleland et al., 1971; Hoffmann et al., 1972).

2) Die brisk-tonische X-Zelle, morphologisch ß-Zelle genannt (Boycott & Wässle, 1974), mit kleinem, dichtem Dendritenbaum besitzt entsprechend kleine RF's, lineares Summationsverhalten und eine niedrige FFF (Enroth-Cugell & Robson, 1966). Als mögliche Aufgaben, an denen X-Zellen beteiligt sein könnten, bieten sich die Feinauflösung von Objekten und die Mustererkennung an.

3) Etwa 5% der Ganglienzellen zeigen weitverzweigte einzelne Dendriten konstanter Größe. Sie reagieren langsam auf visuelle Reize und besitzen eine geringe Kontrastsensitivität (Stone & Fukuda, 1974). Als W-Zellen

projizieren sie außer nach Area 17 vornehmlich ins zweite visuelle System, dem Colliculus Superior, der der relativen Lokalisation im Raum dient (Sterling & Wickelgreen, 1969; Sprague et al., 1972; Schiller et al., 1980).

Diese Einteilung in die verschiedenen Ganglienzelltypen wird durch entsprechende Latenzmessungen in der Retina unterstützt. Bolz, Rosner und Wässle bestimmen 1982 Antwortlatenzen zwischen 55 ms und 160 ms je nach Reizleuchtdichte für X-Zellen und von 35 ms bis 85 ms für Y-Zellen. Sie benutzten als Latenzmaß das Auftreten des vierten Spike nach Reizung des RF mit einem geblitzten Lichtreiz (Levick, 1973).

2.2.2 Retino-genikulo-kortikale Projektion

Neben der Projektion der retinalen Fasern in den Hypothalamus mit seinen vielfältigen lichtabhängigen endokrinologischen Folgen (Hollwich, 1982) und den akzessorischen optischen Arealen unterscheiden wir die Projektion in das I. und II. visuelle System. Nach Kreuzung der Sehnervenfasern aus der nasalen Retina im Chiasma opticum gelangt der optische Trakt zum CGL. Man unterscheidet einen ventralen Teil, der weiter in die Area 18, 19 und den lateralen suprasylvischen Kortex projiziert und einen dorsalen Anteil (d-CGL), der wiederum in verschiedene Laminae A, A_1, C, C_1 und C_2 aufgeteilt wird (Hickey & Guillery, 1974). Die laminäre Schichtung hält die Monokularität der Neurone und die Retinotopie aufrecht. Auffallend ist die konzentrische Form des RF's und die intralaminäre Aufteilung in das X- und Y-System (Rodieck, 1979; Sur & Sherman 1982) und das On-/Off-System (LeVay & McCorwell, 1983). Die genaue Funktion dieser Relaisstation ist unklar, da außer einer kortikofugalen Rückprojektion (Tsumoto & Suda, 1980) kein

wesentlicher Eingang für eine stärkere Modulation bzw. Transformation bekannt ist.

Seit den Tagen Cajals ist bekannt, daß der Hauptanteil der Axonterminalen des CGL in der 4. Schicht (= Körnerzellschicht) der Area 17 endet. Außer mit den dort gelegenen glatten und dornenbesetzten Sternzellen können die CGL-Fasern mit den apikalen Dendriten von Pyramidenzellen der infragranulären Schichten 5 und 6 (Peters et al., 1979) und mit basalen Dendriten der supragranulären Schicht 3 (Ferster & Lindström, 1983) durch Synapsen vom asymmetrischen Typ erregende Kontakte knüpfen (Gilbert, 1983). Trotzdem gehören nur 30% der in Schicht 4 endenden Axonterminalen dieser genikulostriären Projektion an, während 70% intrakortikale Terminalen darstellen. Diese Feststellung ist bedeutend für die absolute Länge von visuellen Latenzen (Ikeda & Wright, 1976) und ihrer starken Varianz.

2.2.3 Der visuelle Kortex

Der primäre visuelle Kortex erfährt in allen drei Dimensionen eine funktionelle Untergliederung. In der vertikalen Richtung imponiert neben der makroskopisch sichtbaren Streifung (Area 17 = Area striata) die funktionelle Unterteilung der Projektionswege (Gilbert, 1983). In den supragranulären Schichten 2 und 3 enden und beginnen starke intrakortikale Faserverbindungen (Gilbert & Wiesel, 1981) und weisen diesen Laminae die primäre Aufgabe der Mustererkennung und des Vergleiches mit den Signalen benachbarter Areale zu. Im oberen Teil der granulären Schicht 4 enden vor allem die Axonterminalen des Y-Systems, in 4c die des tonischen X-Systems (Ferster & LeVay, 1978). Die in der Schicht 5 liegenden Zellen nehmen ihren Ausgang zum Colliculus superior, zum Pulvinar und zur Pons. Diese Pyramidenzellen spielen

damit möglicherweise eine Rolle in der Okulomotorik, während die Pyramidenzellen der Schicht 6 eine Rückkopplung zum CGL ermöglichen, von dem sie auch direkt Eingang erhalten (Tsumoto & Suda, 1980; Schmielau, 1977).

Im visuellen Kortex beginnt eine grundlegende Änderung des neuronalen Antwortverhaltens. Elektrophysiologisch werden seit Anfang der 60er Jahre im wesentlichen drei Neuronentypen unterschieden (Hubel & Wiesel, 1962). Das RF einer Simple-Zelle entsteht nach dem hierarchischen Konvergenzmodell von Hubel und Wiesel durch die Konvergenz benachbarter Geniculatum- Afferenzen mit quasi punktförmigen RF's. Entsprechend reagieren diese Zellen am besten auf bewegte Streifen bestimmter Breite und Orientierung mit distinkten On- und Off-Zonen und liegen vor allem in den Schichten 3, 4 und 6. Entsprechend dem Terminationsmuster der Eingangsfasern befinden sich in der Schicht 4c nur X-artige Simple-Zellen, während sich Y-artige Simplezellen in den Schichten 4 a,b finden (Mullikin et al., 1984). Mehrere 'Simple'-Neurone konvergieren nach diesem Modell auf eine Komplex-Zelle, die dadurch keine distinkten Unterfelder, sondern nur eine starke Orientierungsspezifität und in der Hälfte der Fälle eine Richtungsselektivität besitzt. Eine dritte kleinere Gruppe bilden die Zellen mit Endinhibition (ursprünglich "hyperkomplexe Zellen" genannt), deren Antwort eine starke Abhängigkeit von der Längenausdehnung des Reizes zeigt.

In den 70er Jahren entstand aufgrund einiger widersprüchlicher Ergebnisse ein paralleles Modell der genikulo-kortikalen Projektion, da auch "Complex"-Zellen einen synaptischen Eingang von CGL-Axonen erhalten (Hoffmann & Stone, 1971). Umgekehrt zeigen "Simple"-Zellen teilweise einen vergleichsweise geringen CGL-Eingang und starken inhibitorischen intrakortikalen Einfluß, dessen Aufhebung einen Verlust der Orien-

tierungsselektivität bewirkt (Silito, 1977). Diese Orientierungsselektivität kortikaler Neurone ist wie die Okularität, die den jeweiligen Einflußgrad eines Auges angibt, in einer Art von kolumnärer Struktur organisiert (Hubel & Wiesel, 1962). In autoradiographischen Studien mit der Deoxyglukose-Technik (Hubel, Wiesel & Stryker, 1978) konnten Kleckse und Bänder gleicher Orientierung und mittels radioaktivem Prolin Bänder gleicher okulärer Dominanz (Hubel, Wiesel & LeVay, 1977) dargestellt werden, die jedoch beim Affen stärker ausgeprägt sind als bei der Katze. Dieses System der Orientierungskolumnen könnte auch durch eine radiär oder tangential organisierte Inhibition im Kortex bedingt sein (Braitenberg, 1984).

2.2.4 Augenmotorik

Das Auge ist als untrennbare sensomotorische Einheit aufzufassen. Auch wenn die Augenmotorik alleine keinen Informationsgewinn für den Organismus bringt, kann eine Störung derselben dramatische Folgen für die visuelle Perzeption haben, wie im Falle der strabismischen Amblyopie. Die wichtigsten Aufgaben der Augenmotorik (nach Von Noorden, 1985) sind:

1) die Vergrößerung des Blickes durch die Transformation des Sehfeldes in ein Fixationsfeld.

2) das "Einfangen" des zu untersuchenden Objektes auf die Fovea und das dortige "Festhalten".

3) die Koordination der beiden Augen für eine weitgehende Abbildungsparallelität inklusive Akkommodation, um damit ein Stereosehen zu gewährleisten.

Die dazu erforderlichen Augenbewegungen können (Alpern, 1982) grob wie folgt unterteilt werden:

1) Reflexaugenbewegungen, die von übergeordneten Kerngebieten des Hirnstammes gesteuert, mit dem Gleichgewichtsorgan verbunden sind, um Kopfneigungen zu kompensieren.

2) freiwillige Bewegungen. Dabei gelten zwei Prinzipien: Das Sherrington'sche Prinzip der reziproken Innervation des antagonistischen Muskels; wenn ein agonistischer Muskel einen Kontraktionsimpuls erhält, wird der Tonus des Antagonisten herabgesetzt. Das Hering'sche Gesetz der agonistischen Innervation von einem Muskelpaar an unterschiedlichen Bulbi, das die gleiche Blickrichtung intendiert.

a) Versionen (Blickfolgebewegungen):
Die schnellsten Augenbewegungen sind Blicksakkaden mit einer Geschwindigkeit bis zu 1000°/s. Sie erfolgen mit einer Latenz von 75 ms. Langsame Augenfolgebewegungen (Latenz 125 ms) können einem Punkt mit einer Geschwindigkeit bis zu 80°/s kontinuierlich ohne Sakkade folgen. Durch Mikrosakkaden von 10 Bogenminuten und langsame "Driftbewegungen" wird ein auf der Fovea stabilisiertes Bild minimal hin- und hergeschoben, um ein Ausbleichen der Rezeptoren bei anhaltend gleicher Stimulation (Troxler-Effekt) zu verhindern. Gleichzeitig wird durch diese Bewegung die "Reizsumme" innerhalb des RF's erhöht und so ein höherer Simultankontrast geschaffen.

b) Vergenzbewegungen
Hier sind die Fusionsbewegungen mit einer maximalen Geschwindigkeit von 10°/s zu nennen, die die retinale Korrespondenz eines Objektbildes aufrechterhalten, wenn sich der Auge-Objekt-Abstand ändert. An diese Fusion ist der Akkommodationsreflex gekoppelt, der die Wölbung und damit die Brechkraft der Linse und die Pupillenweite ändert.

Dieses komplexe binokuläre Zusammenspiel ist vorwie-

gend eine Aufgabe des sogenannten zweiten visuellen Systems, das unter kortikaler Kontrolle der Areae 17, 18 und 19 und des frontalen Augenfeldes (Area 8) steht und einen direkten retinalen Eingang (Y- und W-Fasern) zum Colliculus superior erhält. Dieser Kern enthält rezeptive Felder mit hoher Geschwindigkeits- und Richtungspräferenz (Sterling & Wickelgreen, 1969; Schiller et al., 1980; Rauschecker & Harris, 1982). Diesem sind die blickmotorischen und okulomotorischen Zentren, die die Motoneurone der sechs Augenmuskeln beinhalten, im Hirnstamm untergeordnet. Eine Efferenz dieses Bewegungsmusters muß dem Kortex zurückgemeldet werden, da Augenbewegungen keine Scheinbewegung der Umgebung auslösen (Reafferenzkopie).

2.2.5 Entwicklung und Plastizität

Im alten Streit zwischen Empiristen und Nativisten über die Frage, ob die höheren Funktionen des ZNS angeboren sind oder im Laufe der Entwicklung erworben werden, zeichnet sich in den letzten Jahren eine Konvergenz der Meinungen ab. Wesentlich dazu beigetragen haben die Einzelzellableitungen im visuellen Kortex von neugeborenen Kätzchen. Zu diesem Zeitpunkt liegen keine visuellen Erfahrungen vor, da die Augenlider noch geschlossen sind. Trotzdem ist der größte Teil der Zellen binokulär erregbar und zeigt eine klare Zellantwort auf visuelle Stimuli, auch wenn die Antwortgüte erniedrigt und die RF's vergrößert sind (Hubel & Wiesel, 1963). Von einer "Tabula rasa" im Sinne der empiristischen Theorie ist also keinesfalls zu sprechen.

In der nun einsetzenden plastischen Phase der visuellen Entwicklung, die sich von der 3. bis zur 15. Woche mit einem Maximum in der 5. bis 8. Woche bei Kätzchen erstreckt, wird die adulte Präzision des Systems in einer normal strukturierten Umwelt erreicht (Blake-

more, 1978). Wird jedoch in dieser Zeit ein Auge verschlossen, so nimmt der kortikale Einfluß dieses Auges drastisch ab, während der Einfluß des unverschlossenen Auges dominierend wird. Fast alle Zellen werden ausschließlich von diesem Auge angetrieben (Wiesel & Hubel, 1963). Durch einen Verschluß des ursprünglich geöffneten Auges und durch Öffnen des verschlossenen, kann diese Dominanz umgekehrt werden (Blakemore & Van Sluyters, 1974; Movshon & Blakemore, 1974), jedoch nur innerhalb dieser plastischen Phase. Spätere Umkehrversuche haben keinen Effekt mehr. Da eine binokuläre Deprivation keine völlige Unerregbarkeit des visuellen Kortex nach sich zieht, fordern schon Wiesel und Hubel (1965) einen Wettstreit der Eingangsfasern von beiden Augen um die Dominanz am kortikalen Neuron.

Wird einem Auge durch eine Manipulation (z.B. durch monokuläre Deprivation oder Induktion eines Strabismus) oder durch Einschränkung der visuellen Umwelt, ein Wettbewerbsvorteil gegeben, so kann es auf Kosten des anderen Auges einen größeren zentralen Einfluß gewinnen. Es besteht also ein dauernder Konkurrenzkampf der beiden Augen aber auch bestimmter Muster, um den synaptischen Kontakt an den zentralen Eingängen, dessen Intensität während dieser Zeit wahrscheinlich von unspezifischen adrenergen und cholinergen Systemen (Kasamatsu & Pettigrew, 1979; Singer, 1983) kontrolliert wird.

Rauschecker und Singer (1981) konnten anhand eines ausgeklügelten experimentellen Ansatzes mit einer Kombination von Zylinderlinsen, monokulärer Deprivation und normalem Sehen zeigen, daß sowohl instruktive Prozesse im Sinne einer aktiven Mehrverknüpfung als auch selektive Prozesse im Sinne eines Deprivationsverlustes im visuellen Kortex eine Rolle spielen. Ein Erklärungsmodell des dahinter stehenden Mechanismus stellen die Hebb'schen Postulate (1949) über die Koinzidenz zwischen prä- und

postsynaptischer Aktivität dar, um eine Verstärkung und Konsolidierung dieser synaptischen Kontakte zu erhalten.

2.3 Klinische Aspekte der Schielamblyopie

Weichen die visuellen Achsen der beiden Augen eines Lebewesens mit binokulärem Gesichtsfeld voneinander ab, so hat dies zwei Phänomene zur Folge (Von Noorden, 1985):

1) Konfusion - Verschiedene Objekte werden auf geometrisch korrespondierenden Netzhautpunkten abgebildet.

2) Diplopie - Das gleiche Objekt wird auf verschiedenen nicht korrespondierenden Netzhautpunkten abgebildet.

Dies ist eine normale geometrisch-optische Folge der Abweichung, die beim paralytischen Strabismus infolge der Lähmung eines oder mehrerer Augenmuskeln beobachtet wird. Die Kompensation geschieht durch die Fixation des interessierenden Objektes unter einem Sehwinkel, der der Zugrichtung der gelähmten Muskeln entgegengesetzt ist. Bei der Trochlearisparese bildet sich bei längerem Bestehen ein okulärer Schiefhals mit Kontraktur des M. sternocleidomastoideus aus.

Im Gegensatz zu diesem paralytischen Strabismus, dessen Ausmaß von der jeweiligen Augenstellung abhängig ist, steht in der Ophthalmologie das konkomitierende Schielen, das von der Augenstellung unabhängig ist und immer angeboren oder frühkindlich erworben ist. Die Richtung der Deviation wird nach den betroffenen Sehachsen unterteilt (Hollwich, 1982). Am wichtigsten ist die horizontale Fusionsebene: Hier wird der konvergente Strabismus (Esotropie) mit einem Schnittpunkt der Augenachsen vor dem Fixationspunkt und der divergente Strabismus (Exotropie) ohne gemeinsamen Schnittpunkt

unterschieden. Als Hyper- bzw. Hypotropie wird eine Abweichung der Achsen nach oben bzw. unten definiert. Zusätzlich kann eine Zyklotorsion bestehen, d.h. eine Rotation des Auges um seine optische Achse. Eine -Phorie als Neigung zu einer Achsendeviation kann praktisch bei jedem Menschen nachgewiesen werden, in dem die binokuläre Fusion durch eine Rot-Grün-Brille ausgeschaltet wird.

Ist die Deviation zu groß, um eine Fusion durchzuführen, hat das visuelle System in der plastischen Phase der Binokularität die Möglichkeit, diese sehr störenden Doppelbilder zu kompensieren. Diese Phase erstreckt sich beim Menschen etwa bis zum sechsten Lebensjahr mit einem Maximum zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr (Von Noorden, 1985).

2.3.1 Kompensationsmechanismen

Die Kompensation erfolgt durch Suppression, entweder abwechselnd und von einer alternierenden Fixation begleitet oder konstant von einem dominierenden Auge ausgehend. Das visuelle Signal des nicht fixierenden Auges wird intrakortikal unterdrückt. Bei der Suche nach dem elektrophysiologischen Korrelat der zeitlich limitierten Unterdrückung fanden einige Autoren (Lansing, 1964; Van Balen, 1964; Francchetti & Burian, 1971; Campos, 1980) eine Reduktion der Amplitude des über der Sehrinde abgeleiteten VEP (= visuell evoziertes Potential) in der supprimierten Phase. Zusätzlich konnte Van Balen 1964 jedoch keine Amplitudenreduktion im Elektroretinogramm (ERG) finden.

Keinen Unterschied der kortikalen VEP's nach Reizung des einen oder anderen Auges fanden Cobb und Mitarbeiter (1967) und Riggs und Whittle (1967), deren Ergebnisse jedoch das Modell der intrakortikalen Hemmung nicht wider-

legen konnten. Die Folge dieser Unterdrückung ist ein monokuläres Sehen, welches abhängig davon ist, ob das supprimierende Auge visuell stimuliert wird, oder nicht.

Klinisch kann dieses Phänomen getestet werden, indem der Patient aufgefordert wird, einen Lichtpunkt zu fixieren. Während der Lichtreflex in der Mitte des fixierenden Auges abgebildet wird, erscheint er auf der Hornhaut des anderen Auges je nach Abweichung exzentrisch verlagert (Pupillenreflexphotographie). Wenn das fixierende Auge abgedeckt wird, antwortet das unbedeckte Auge mit einer Einstellbewegung, die den zu fixierenden Lichtpunkt in die Mitte der Pupille wandern läßt. Wechselt dabei spontan das fixierende Auge, oder läßt sich diese Einstellung sowohl auf dem linken als auch auf dem rechten Auge auslösen, so spricht man von einer alternierenden Fixation. Ist stets nur ein Auge führend, so manifestiert sich die funktionelle Suppression als Amblyopie.

"Die Amblyopie ist eine unilaterale oder bilaterale Abnahme der Sehschärfe aufgrund einer Einschränkung der direkten visuellen Erfahrung und/oder anomaler binokulärer Interaktion, für die kein organischer Grund bei der physikalischen Untersuchung des Auges zu finden ist und welche in geeigneten Fällen durch therapeutische Maßnahmen reversibel ist" (Von Noorden, 1977).

Bangerter (1953) unterscheidet drei Fixationsformen des amblyopen Auges:

1) Zentrale Fixation. Das Auge ist zwar amblyop, zeigt aber beim Abdecktest die Einstellbewegung mit dem Reflex auf der Pupillenmitte.

2) Exzentrische Fixation. Diese tritt am häufigsten bei getesteten Amblyopen auf. Das unbedeckte Auge zeigt keine Einstellbewegung; es hat sich eine anormale Korrespondenz

der beiden Retinae mit einer geringen Fähigkeit des Stereosehens ausgebildet. Mathematisch gesprochen haben im zweiten Fall die Netzhautkoordinaten eine Transformationsoperation in Richtung des Schielwinkels durchgeführt. Diese neugebildete Pseudofovea ist in ihrem visuellen Auflösungsvermögen der natürlichen Fovea weit unterlegen, weil das organische Substrat der Auflösung, eine hohe Zapfendichte, fehlt. Zusätzlich ist in der Fixationsphotographie eine größere Inkonstanz der Lage des Fixationspunktes zu beobachten, indem man mehrere Photographien seines retinalen Reflexes übereinander legt.

3) Keine Fixation. Dies ist die Extremvariante einer inkonstanten Fixation, bei der die Reflexe über die Retina verwischt sind.

Suppression und Amblyopie, mit oder ohne anomale Korrespondenz, sind folglich als natürliche Anpassung des plastischen visuellen Systems zu verstehen, um Doppelbilder zu verhindern und stattdessen ein angenehmeres monokuläres Sehen oder eine anomale Form des Binokularsehens zu erreichen (Von Noorden, 1977). Diese sensorischen Folgen können also als Konsequenz aus der Augenfehlstellung interpretiert werden.

2.3.2 Formen der Amblyopie

Neben der strabismischen Amblyopie, auf die gesondert und detailliert eingegangen wird, gibt es je nach Klassifikation noch andere pathophysiologische Voraussetzungen für die Entstehung der Amblyopie.

1) Anisometropische Amblyopie
Durch die unterschiedliche Brechung des Lichtstrahls bei anisometropen Augen wird das betrachtete Objekt nur auf

einer Fovea scharf abgebildet. Dies ist bei einer starken Hypermetropie eines Auges besonders krass, da durch die scharfe Abbildung auf der Fovea des besseren Auges der zusätzliche Akkommodationsreiz fehlt (Mc Mullen, 1939). Die Folge kann neben der Amblyopie auch eine Exotropie sein (Von Noorden, 1967).

2) Amblyopia ex anopsia - Deprivationsamblyopie
Hier liegt meist eine Störung der korrekten optischen Abbildung in einem oder beiden Augen vor. Als Gründe kommen in Frage: Glaskörpertrübungen, kongenitale oder traumatische Katarakte, Hornhauttrübung, Ptose oder iatrogener Lidverschluß. Eine meridionale Amblyopie ist eine weitere Unterform, die in einer bestimmten Orientierung durch einen Astigmatismus hervorgerufen wird (Mitchell et al., 1973).

Umstritten ist die Frage, ob als weitere Gruppe eine organische Amblyopie mit subophthalmoskopischen Schäden der Rezeptoren (Goodman et al, 1963) und der optischen Fasern (Enoch, 1967) existiert.

2.3.3 Diagnostik der Amblyopie

Die Amblyopie als Minderung der Sehschärfe wird anhand der Visusprüfung in drei Schweregrade eingeteilt (Bangerter, 1953). Der Visus ist ein Maß zur Bestimmung des minimalen Abstandes zweier Punkte, die visuell diskriminiert werden können; er wird meist anhand von Prüftafeln ermittelt. Dieser Reihentypen-Visus des amblyopen Auges ist im Vergleich zum Einzeltypen-Visus (Pflügerhaken, Landoltring) vermindert. Dieser Unterschied nimmt bei höhergradigen Amblyopen zu. Bereits 1921 berichtet Bjerrum, daß Augen mit funktioneller Amblyopie bei durch Graufilter herabgesetzter Leuchtdichte keine bis geringe Sehschärfeverluste zeigen, während organisch

Kranke (Glaukom etc.) wie auch gesunde Augen (Burian, 1967) stark an Sehschärfe verlieren.

In der grundlegenden klinischen Untersuchung über die absolute Lichtsinnesschwelle mittels kleiner Fixationsmarken im dunkeladaptierten Zustand zogen Wald und Burian (1944) folgende Schlüsse:
- Die Lichtsinnesschwelle ist für das amblyope Auge foveal wie peripher normal.
- Die bei der Dunkeladaptation gute und stete Fixation des amblyopen Auges zeigt dort auch bessere Funktionen als im photopischen Bereich.
- Die Amblyopie beruht auf der Dissoziation von Lichtsinn und Sehschärfe.

Burian fordert nach Kontrastuntersuchungen 1967, daß die Fovea des amblyopen Auges im photopischen Bereich arbeitet als ob sie dunkeladaptiert wäre. Entsprechend gedeutet wird auch eine Herabsetzung der Farbunterschiedsempfindlichkeit ohne Bevorzugung einer Farbe des amblyopen Auges (Frühauf et al., 1973). Neben diesen primär sensorischen Defiziten finden sich auch motorische Unregelmäßigkeiten: Fixationsunruhe (s. oben) und in ihrer Harmonie beeinträchtigte Bewegungsabläufe bei langsamen Augenbewegungen (elektroophthalmologische Untersuchungen von Von Noorden & Burian, 1958), die das Lesen stark erschweren.

Durch Messungen der Kontrastsensitivität (= CSF) bei verschiedenen Ortsfrequenzen ist die Frequenzabhängigkeit der Kontrastschwelle bekannt (Campbell & Robson, 1968). Hohe Ortsfrequenzen sind im photopischen Bereich von einer strabismischen Amblyopie stärker betroffen als niedrige Ortsfrequenzen (Hess & Howell, 1977). Bei einer Luminanzsenkung in mesopisch-skotopische Bereiche verschwindet der Unterschied der Kontrastsensitivität für beide Augen, während die hohen Raumfrequenzen nicht mehr

oder nur noch bei höchsten Kontrasten übertragen werden. Bewegungsdetektionsuntersuchungen am gleichen Patientengut (Hess et al., 1978) ergaben keine Verluste der Schwellenwahrnehmung für bewegte Reize (0,2 c/°) für das amblyope Auge. Damit kann eine Ursache auf Rezeptorebene für die Amblyopie ausgeschlossen werden.

2.3.4 Sozioökonomie und Therapie

Die Amblyopie stellt ein nicht zu unterschätzendes medizinisches und sozioökonomisches Problem dar, da bei einer durchschnittlichen Krankheitshäufigkeit von 2 - 2,5% in der Bevölkerung (Von Noorden, 1985) die Amblyopie zehnmal häufiger als andere Erkrankungen und Traumen des Auges für eine Erblindung während der ersten 45 Lebensjahre verantwortlich ist. Trotz der vermehrten Aufmerksamkeit bei der Diagnose einer Amblyopie hat deren Häufigkeit nicht abgenommen. Dies ist um so mehr bedauerlich, da die drohende Amblyopie vermeidbar ist.

Das Ausschlaggebende einer Amblyopiebehandlung ist deren frühzeitige Diagnose im Vorschulalter, um damit konsequent in den binokulären Wettstreit zugunsten des schwächeren Auges einzugreifen. Dies geschieht durch eine Okklusion des besseren Auges (mittels Atropin oder Milchglas) und/oder durch Fixationstraining des schwächeren Auges. Damit wird die synaptische Verknüpfung des amblyop werdenden Auges gefördert. Ist die Symmetrie des synaptischen Einganges erreicht, kann eine operative Korrektur der Deviation angeschlossen werden. Durch intensives Sehtraining kann so bei einem hohen Prozentsatz der Patienten ein befriedigendes Stereosehen erreicht werden.

2.4 Schielmodell Katze

Um Aussagen über einen binokulären Wettstreit zu

treffen, muß ein Versuchstier über ein ausgeprägtes binokuläres Gesichtsfeld verfügen. Dies ist innerhalb des Tierreiches bei fleischfressenden Säugern (Katze, Affe), aber auch Vögeln (Eule, Taube) vorhanden. Der größte Unterschied zwischen den Übertragungseigenschaften von Mensch und Katze liegt in der Luminanzspezifität, die dem Dämmerjagdverhalten entspricht (Campbell & Robson,1968). Gleichzeitig ist das Übertragungsverhalten von unterschiedlichen Ortswerten zu geringeren Frequenzen mit einem Maximum bei 0.1-0.2 c/°zu beachten (Campbell et al.,1973). Entsprechend ist die Leuchtdichte im Tierexperiment herabzusetzen.

Psychophysische Untersuchungen sind bei Katzen durch die Konditionierungstechnik zwar möglich, erfordern aber einen großen zeitlichen und personellen Aufwand (Von Grünau, 1984; Mitchell et al., 1976). Die Möglichkeit einer Analyse auf Einzelzellniveau, und damit Latenzmessungen, ist jedoch nur am Versuchstier möglich, um eine Aussage über das örtliche-zeitliche Integrationsvermögen zu treffen. VEP's sind zwar relativ leicht zu erhalten, jedoch schwierig zu interpretieren, da sie eine sehr grobe Summenantwort des Kortexareals unter der Ableitelektrode vermitteln. Trotz des bekannten Einwurfs von seiten der Ophthalmologen, daß eine operativ induzierte Augendeviation kein perfektes Modell des konkomitierenden Schielens darstellt, sondern ein Gemisch aus paralytischem Schielen und Begleitschielen, ist das mögliche Resultat beider Ansätze gleich: die Amblyopie. Ihr elektrophysiologisches Korrelat auf Einzelebene zu beleuchten, ist die Intention dieser Arbeit. Seit der grundlegender Arbeit von Hubel und Wiesel (1965) über die Veränderungen im visuellen Kortex bei künstlich induziertem Schielen, sind starke Anstrengungen unternommen worden, um die Folgen auf verschiedenen Ebenen der visuellen Verarbeitung aufzuklären und einen Ansatz über die Pathogenese der Amblyopie zu erhalten. Schon bei der Betrachtung der

gemessenen Veränderungen im subkortikalen Bereich entbrennt der Streit, ob die Amblyopie ein zentraler (kortikaler) oder ein peripherer Defekt ist.

2.4.1 Subkortikale Änderung

Das räumliche Auflösungsvermögen von CGL-Zellen bei konvergent schielenden Kätzchen war in einer Studie von Jones und Mitarbeitern (1984) signifikant von 3,1 c/° auf 2,1 c/° reduziert. Bei Verschluß des nicht-deviierenden Auges war der Verlust (2,6 c/°) geringer, während bei divergent schielenden Kätzchen kein Unterschied zu den Normaltieren gefunden werden konnte. Eine Abhängigkeit vom Fixationsmodus wurde aus diesen Daten geschlossen, aber nicht belegt. Ikeda und Wright überprüften 1976 das Auflösungsvermögen von CGL-Neuronen in konvergent schielenden Katzen, indem sie bewegte Sinusgitter unterschiedlicher Raumfrequenzen darboten und fanden in den Laminae, die vom deviierenden Auge erregt wurden, einen übereinstimmenden Verlust des Auflösungsvermögens (X-Zellen: von 5 c/°auf 0,8 c/°; Y-Zellen: von 1,9 c/°auf 1,3 c/°). Histologisch wird ein Zellgrößenschwund (Tremain & Ikeda, 1982) im CGL beobachtet. Zusammen mit Tremain führte Ikeda (1979) diese CGL-Amblyopie auf die retinale Ebene zurück, da auch zentralgelegene retinale X-Ganglienzellen einen Auflösungsverlust von 4,2 c/° auf 1,3 c/° und Y-Zellen einen Verlust von 2,5 c/° zu 1,5 c/° zeigten.

Kein Unterschied existierte zwischen dem Auflösungsvermögen des nicht-deviierenden Auges und den Augen von normal aufgewachsenen Katzen. Als Erklärung bot Ikeda die Defokussierung des Netzhautbildes im konvergent schielenden Auge, da dieses Phänomen nur bei einseitigem Fixation zu finden ist, die sie durch den Cover-Test von alternierenden Schielern unterscheiden (Ikeda & Tremain, 1979). Unterstützend beobachteten Chino und Mitarbeiter

(1980) signifikant vergrößerte RF's der Retina bei beidseitig konvergent schielenden Kätzchen und eine Verkleinerung des X/Y-Verhältnisses von 33/67 auf 8/92 ($p < 0.01$).

Im krassen Widerspruch hierzu stehen die Ergebnisse Jones et al. (1984), die kein verschobenes X/Y Verhältnis bei Neuronen des CGL beschrieben, und Clelands et al. von 1982, die ebenfalls eine Amblyopie von 1,3 - 2,5 Oktaven bei Diskriminationsaufgaben fanden, sowohl bei divergent als auch bei konvergent und zyklotropisch schielenden Katzen. Kein Unterschied bestand im Auflösungsvermögen von Ganglienzellen, unabhängig von ihrer retinalen Position; ebenfalls gab es keinen Zellgrößenschwund im CGL. Cleland lehnt aufgrund dieser Ergebnisse eine Amblyopieentstehung auf subkortikaler Ebene ab.

2.4.2 Kortikale Änderungen

1965 zeigten Hubel und Wiesel die Zerstörung der Binokularität bei divergent schielenden Katzen, die auch durch ein wechselseitiges Verdecken beider Augen erreicht werden kann. Ihre Schlußfolgerung lautet, daß eine simultane Erregung von beiden visuellen Eingängen nötig ist, um die Binokularität zu erhalten. Blakemore und Van Sluyters (1974) konnten diese These dadurch stützen, daß sie bei Schielern eine Erhaltung der Binokularität erreichten, indem sie den Katzen eine visuelle Umgebung boten, in der sie nur Streifen der gleichen Orientierung sehen konnten und somit eine Inkongruenz der Lage der Netzhautbilder kompensiert wurde. Das erhaltene visuelle Muster war für beide Augen annähernd gleich. Ergänzend hierzu sind die Resultate von Maffei und Bisti (1976), die in totaler Dunkelheit bei unilateral divergenten Schielern eine solche Zerstörung beschreiben und damit die Forderung nach einer adäquaten visuellen Stimulatiuon der Area

17 unterstreichen, um die Binokularität zu erhalten und die Antwortqualität zu verschärfen. Dagegen beobachten Van Sluyters und Levitt (1980) keine Zerstörung der Binokularität bei divergent schielenden Katzen, die im Dunkeln aufwachsen. Dieses Ergebnis wurde in die Richtung interpretiert, daß die propiozeptive Rückmeldung der extraokulären Augenmuskeln keine entscheidende Rolle für die Erhaltung der Binokularität spielt.

Ist die Stimulation durch Prismenablenkung oder durch Darbietung zeitlich abwechselnder Reize (Blakemore, 1976) nicht kongruent für beide Augen, so tritt der Zusammenbruch der Binokularität auch auf, wenn keine Schieloperation durchgeführt wurde und damit die proprioceptive Rückmeldung der Augenmuskeln durch den Versuchsansatz unberührt blieb. Diese Konsequenzen sind an die sensitive Phase bis zum 4. Lebensmonat gebunden. Eine leichte Dominanz des nicht-schielenden Auges beschreiben einige Autoren (Baker et al., 1974; Tremain & Ikeda, 1982; Kalil et al., 1984), während andere diese Asymmetrie nicht beobachteten (Hubel & Wiesel, 1965; Blakemore, 1976; Singer et al., 1979, 1980; Chino et al., 1983; Freeman & Tsumoto, 1983). Übereinstimmung herrscht darüber, daß nicht die absolute Verteilung kortikaler Neurone für eine Amblyopie entscheidend ist, sondern das unterschiedliche Antwortverhalten auf visuelle Stimuli. Unklar bleiben die Beobachtungen von Buchtel et al. (1975), die beide Augen erwachsener Katzen immobilisierten und schon nach einer Woche eine überwiegende Monokularität des Simple-Zelltyps feststellten. Die Schwere des Eingriffes oder andere plastische Kompensationsmechanismen könnten dafür verantwortlich sein. Insgesamt stimmt man überein, daß eine Amblyopieentstehung an die plastische Phase gebunden ist.

Große Differenzen herrschen jedoch darüber, ob konvergenter und divergenter Strabismus gleichzusetzen

sind. Auf diese umstrittene Frage und ob das nicht-deviierende Auge als normal zu bezeichnen ist oder nicht, wird in der Diskussion ausführlich eingegangen.

3. Material und Methoden

3.1 Aufzucht und Art der Schieloperation

Als Versuchstiere dienten sechs junge Kätzchen aus der laboreigenen Katzenzucht. Im Alter von zehn bis zwanzig Tagen wurde ein Augenmuskel an einem Auge operativ durchtrennt, um eine permanente Augenfehlstellung zu erreichen.

In einer Kurznarkose wurden Rompun (Xylazin; Fa. Bayer, Leverkusen) 0,4 mg/kg KG und Ketamin-Hydrochlorid 20 mg/kg KG (Ketanest; Fa. Parke Davis, München) i.m. injiziert und die Umschlagfalte zwischen Konjunktiva bulbi und tarsalis inzisiert. Der mediale beziehungsweise laterale Augenmuskel wurde mit einem stumpfen Häkchen vom Bulbus angehoben und mit einer feinen Schere durchtrennt (Hubel & Wiesel, 1965; Singer et al., 1979, 1980). Durch das relative Überwiegen des antagonistischen Muskels kam es zur konvergenten bzw. divergenten Schielstellung des Auges. Nach Aufpudern eines Breitbandantibiotikums (Nebacetin, Fa. BYK; Konstanz) wurden die Kätzchen zurück in ihre Kolonie gesetzt und wuchsen heran, ohne daß man ein auffälliges Verhalten beobachten konnte, soweit dies durch einfaches Beobachten zu beurteilen war. Das Ausmaß der Fehlstellung und die Remobilisation durch Reinsertion des Muskelansatzes waren relativ unterschiedlich und selbst bei sorgfältigster OP-Technik nicht genau vorhersagbar.

3.2 Versuchsablauf

3.2.1 Präparationstechnik

Im Alter zwischen sieben und zwölf Monaten, also lange nach Abschluß der sensiblen kritischen Phase, wurde

das Antwortverhalten einzelner Neurone im visuellen Kortex dieser Katzen (Körpergewicht: ca. 2 kg) untersucht. Dazu wurden die Tiere entsprechend anästhesiert und in einen stereotaktischen Apparat eingebracht. Die Katze wurde initial mit 0,2 mg/kg KG Atropinsulfat (Fa. Braun; Melsungen) zur Unterdrückung der Speichelsekretion und eines reflektorischen Herzstillstandes bei der starken vagalen Reizung prämediziert.

Zur Einleitung der Narkose dienten 20 mg/kg KG Ketanest und 0.5 mg/kg KG Rompun (s. Küpper, 1985). Nach der Schaffung eines venösen Zugangs (Butterfly Gr. 25, Fa. Luer Abbott, Ingelheim) in der Vena antebrachii am Vorderbein, wurde die Narkose durch intravenöse Injektion von 0,2 ml/kg KG Pentobarbital (Nembutal, Fa. CEVA, Bad Segeberg) in Einzeldosen fortgesetzt und anhand fehlender Schmerzreaktion überwacht. Die Haut unterhalb des Kehlkopfes wird längs gespalten und zwischen zwei Knorpelspangen der Trachea wird ein T-Tubus eingeführt, der als Ansatz für die Beatmungsschläuche diente. Anschließend wurde die Katze auf den Ableitetisch gelegt und ihr Kopf mit Hilfe zweier Ohrstifte und Kieferhalter stereotaktisch fixiert.

Die Kopfhaut wurde in der Mediosagittallinie längs gespalten und die Schädeldecke freipräpariert. Die stereotaktische 0-Linie im dreidimensionalen Horsley-Clarke-Koordinatensystem, welche durch die Achse der Ohrstifte gebildet wird, wurde auf der Knochenoberfläche per Bleistift markiert. Lateral kaudal des Kreuzungspunktes dieser 0-Linie und der Mediosagittalnaht wurde ein quadratisches Fenster -Horsley-Clarke Koordinaten (HCK): posterior 2-7 mm (= P 2-7) und lateral 1-6 mm (= L 1-6)- in die Schädeldecke gebohrt. Die darunter liegende Dura mater wurde unter Schonung größerer Gefäße bei 16-facher mikroskopischer Vergrösserung (OP-Mikroskop, Fa. Zeiss, München) reseziert. Die Öffnung

wird mit Siliconpaste (Fa. Wacker Chemie, München) gefüllt.

3.2.2 Überwachung des Versuchstiers

Die Muskelrelaxation erfolgte mit Flaxedil (Gallamin-Triethiodid, Fa. Sigma, St. Louis, USA), ein curareähnliches, nicht depolarisierendes Muskelrelaxans. Anästhesie und Narkose wurden mit Nembutal 1 mg/kg KG x h weitergeleitet. Beide Substanzen wurden in 50 ml 0,9-prozentiger Kochsalzlösung über eine Perfusionsspritze in den liegenden Venenkatheter kontinuierlich zugeführt.

Die Beatmung erfolgte mit einem Gemisch aus 70% Lachgas (N_2O) und 30 % Sauerstoff (O_2) durch ein halboffenes System (Harvard Apparatus Dual Phase Control, U.S.A.). Der CO_2 Gehalt der Ausatemluft wurde mit einer CO_2-Sonde (Fa. Beckman, U.S.A.) gemessen und so eingestellt, daß er während der Expiration 3,5 - 4% erreichte. Dies geschieht durch die Variation des Atemzugvolumens zwischen 50 und 60 ml und der Atemfrequenz 15 - 20 pro Minute unter Kontrolle des expiratorischen Druckes ($P_{EXP} < 100$ K Pa).

Eine Temperatursonde wurde rektal eingeführt. In einen Regelkreis mit einer Heizdecke geschaltet stellte sie die Körpertemperatur auf 38°C ein. Über einen Magenschlauch wurde der Katze ein Gemisch von isotoner Kochsalzlösung, Laevulose 5 % und Tutofusin (Fa. Pfrimmer, Erlangen) im Verhältnis 1:2:2 mit einer Menge von 1,5 ml/h x kg KG zugeführt, um einer Dehydratation und Elektrolytentgleisung vorzubeugen.

Das EKG wurde subkutan abgeleitet und sowohl über Monitor optisch dargestellt, als auch die Herzschlagfrequenz über einen Lautsprecher akustisch angezeigt.

Durch die Betrachtung der ST-Strecke und der T-Welle im EKG war ebenfalls eine grobe Kontrolle der extrazellulären Kaliumkonzentration möglich, deren Normalität für das allgemeine Erregungsniveau von Muskel- und Nervenzellen wichtig ist. Über dem Frontalhirn der Katze wurden zwei Löcher gebohrt (HCK: A 10, L 6), um zwei Silberelektroden über der Dura anzubringen. So konnte im Elektrokortikogramm (ECoG) der elektrische Zustand der Gehirnoberfläche auf einem Oszilloskop (siehe 3.3.1.) dargestellt werden. Wäre der desynchronisierte Zustand des ECoGs in einen pathologischen Zustand übergetreten, so hätte der Versuch abgebrochen werden müssen. Dies trat jedoch nie vor Ende des dritten Versuchstages ein.

3.2.3 Bestimmung des Schielwinkels und der Retinotopie

Die Augenpupillen wurden mit 1% Atropin-Lösung maximal dilatiert und die Nickhäute mit Neosynephrin POS 10% (Phenylephrinhydrochlorid) retrahiert. Dieses Vorgehen wurde regelmäßig wiederholt. Als Schutz vor Austrocknung dienten schwarze Kontaktlinsen mit künstlichen Pupillen von 2 mm Durchmesser um einen standardisierten Lichteinfall zu gewährleisten. Trotz der Maßnahme trübte bei einem Tier (SQU 4) das nicht-schielende Auge am Ende des zweiten Versuchstages ein, so daß die Antwortlatenzen (s. 4.4.2) dieses Auges aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt wurden.

Der Eintritt des optischen Nervs wurde per Funduskamera (Fa. Zeiss, München) auf einen Bildschirm in 1,71 m Entfernung herausprojiziert. Ebenso wurde die Area centralis eingestellt. Aus dem Abstand der beiden Areae und dem Winkel der Rotation der Achse zwischen der Area centralis und dem blinden Fleck konnte die Fehlstellung in Winkelgrad der beiden Augen zueinander in relaxiertem Zustand mittels einfacher trigonometrischer Berechnungen

ermittelt werden.

Eine Messung des Schielwinkels bei wachen Katzen mittels Pupillenreflexphotographie, wie dies überlicherweise in der Augenheilkunde geschieht, wurde vor der Präparation zwar durchgeführt, aber wegen der mangelhaften und inkonstanten Fixation bei untrainierten Kätzchen zur Bestimmung der Fehlstellung nicht berücksichtigt (s. 2.3.1.). Die Augen wurden mittels eines Refraktometers (VEB; Jena, DDR) auf sphärische Aberrationen geprüft und gegebenenfalls durch Vorsatzlinsen zusätzlich zur üblichen Myopisierung von 0,5 Dpt (Schirmabstand: 1,71 m) korrigiert.

3.3 Elektrophysiologische Untersuchung

3.3.1 Extrazelluläre Einzelzellableitung

Um einen korrekten Zustand der Ableiteelektroden während des Versuches zu gewährleisten, wurden diese kurz vorher aus einem doppelkammerigen Kunststoffglas (Fa. Kugelblatter, München) mit Hilfe eines "Pullers" (Fa. Getra, München) gezogen. Während eine Kammer mit einer 1,5 molaren Kaliumcitratlösung gefüllt wurde, befand sich in der zweiten eine Lösung von 3% Meerrettichperoxidase (= HRP) (Fa. Serva, Heidelberg), die gegebenenfalls elektrophoretisch injiziert werden konnte. Die Elektrode hatte einen Spitzendurchmesser von etwa 1 µm (mikroskopisch kontrolliert) und bot einen Widerstand zwischen 5 und 10 MΩ. Zur Einzelzellableitung wurde die Elektrode in einem Mikrovortrieb (Fa. DKI, Tujunga, Kalifornien) justiert, ein Silberdraht in die gefüllten Kammern getaucht und über einen Tastkopf mit Feldeffekttransistor und ein Koaxialkabel mit dem Vorverstärker verbunden.

Die Siliconpaste wurde aus der Schädelöffnung ent-

fernt und die eingespannte Elektrode der Kortexoberfläche genähert. In der Gegend um HCK: P 2-3 und L 1-2 wird auf ein Stück Kortexoberfläche gezielt, das frei von sichtbaren Gefäßen ist, um ein Abbrechen der Elektrodenspitze oder eine Ischämie des Kortexareals zu verhindern. Die darunter liegenden Zellen besitzen RF's, die der Retinotopie des zentralen Gesichtsfeldes entsprechen (Hubel, 1982; Tusa et al. 1978). Relativ medial gelegene Elektrodenpenetrationen können länger als die durchschnittliche Kortexdicke von 1,8 mm durchgeführt werden, da der Kortex sich in der medialen Wand des Gyrus lateralis in die Tiefe zieht, die das kontralaterale periphere Gesichtsfeld repräsentiert. Der Neigungswinkel der Elektrode zur Vertikalen wurde zwischen 0° und 30°, je nach Wölbung des Kortex, eingestellt. Dadurch werden bei der Penetration mit Sicherheit mehrere okuläre Dominanzkolumnen und Orientierungsstreifen passiert (Rauschecker & Singer, 1981). Die Elektrode wurde dann zunächst zurückgefahren und die Öffnung mit Siliconpaste verschlossen. Nach einem erneuten Vorschub der Elektrodenspitze bis unter die Siliconoberfläche wurde die gesamte Öffnung mit Knochenwachs (Fa. Ethicon, Norderstedt) eingebettet, um mögliche Pulsationen der Kortexoberfläche zu minimieren. Per Mikrovortrieb wurde die Elektrode sodann bis zur Kortexoberfläche vorgefahren; der Kontakt zur Oberfläche wurde durch einen Sprung des elektrischen Potentials in den negativen Bereich angezeigt (s. 3.4).

3.3.2 Lichtreizanlage

Als Lichtreizanlage diente neben einer Zeiss-Handlampe, mit der durch verschieden geformte Einschübe Punkte und elongierte Balken unterschiedlicher Größe auf den Bildschirm projiziert werden konnten, hauptsächlich eine optische Bank. Dabei wurde das Licht einer Spaltlampe

(10 - 16 V; Fa. Zeiss, München) über eine einstellbare Spaltblende und ein Linsen- und Prismensystem auf einen Bildschirm projiziert, der sich im Abstand von 1,71 m vor der Katze befand. Dieser in alle Richtungen elongierbare Lichtbalken konnte über ein Dove-Prisma in verschiedenen Richtungen bewegt und seine Position über verschiedene Ablenkprismen dem vorher von Hand bestimmten RF ferngesteuert angepaßt werden. Außerdem befand sich im Strahlengang eine Irisverschlußblende ("Shutter"), die über eine Uhr in bestimmten Zeitintervallen geöffnet und geschlossen werden konnte, um stationäre Blitzreize erzeugen zu können.

Die Standardleuchtdichte der Lichtblitze wurde mit einem Luminanzmeter (Fa. Minolta, Japan) bestimmt und betrug während der Reizphase 1 cd/m^2 bei einer Hintergrundluminanz von 0,1 cd/m^2, die in unmittelbarer Nähe des Lichtreizes bestimmt wurde. Als Kontrast $C = L_{max} - L_{min} / L_{max} - L_{min}$ (nach Campbell & Robson, 1968) berechnete sich so ein Standardkontrast von $C_{stand} = 0,82$. Bei zwei Tieren wurde zusätzlich eine Leuchtdichte von 3,5 cd/m^2 zu 0,12 cd/m^2 (im Hintergrund) mit einem Kontrast von 0,93 eingesetzt. Durch eine Erniedrigung der Luminanz auf 0,5cd/m^2 und 0,25cd/m^2 sank infolge der geringeren Streustrahlung die Hintergrundleuchtdichte auf 0,08 cd/m^2 und 0,06 cd/m^2.

Bei einem Versuchstier (SQU 5) wurde zusätzlich ein Bildschirmsystem eingesetzt, mit dem ein rotierendes Gittermuster von variabler Raumfrequenz zur Erstellung von Tuningkurven erzeugt wurde. Das Orientierungstuning ist der Bereich von Orientierungen, in dem eine signifikant erhöhte Aktivität zu verzeichnen ist. Die Gitterstreifen bewegten sich mit veränderbarer Geschwindigkeit quer zur Streifenrichtung und stellten so den adäquaten Reiz für die RF's in Area 17 dar. Zusätzlich rotierte dieses Gittermuster mit einer einstellbaren Phasengeschwindigkeit

(222 ms/°) um seine Z-Achse, die senkrecht zur Bildschirmebene stand. Dadurch wurde es möglich, auch Feinanalysen des Orintierungstunings durchzuführen.

3.3.3 Verarbeitung des Signals

Die abgeleiteten Aktionspotentiale gelangten über die Elektrode zu einem Vorverstärker. Dort griff zusätzlich eine externe Spannungsquelle an, mit der durch verschiedene Stromreizformen die Nervenzelle hyper- oder depolarisiert werden konnte, um ihre Spontanaktivität zu variieren. Ebenfalls konnte durch einen Sinusreiz über eine Wheatstone'sche Brückenschaltung die Impedanz der Elektrode als solche gemessen werden. Sank der Widerstand plötzlich unter 1 MΩ, war dies das Zeichen für ein Abbrechen der Elektrodenspitze, und durch die nun erhöhte Reichweite wurden ganze Gruppenaktivitäten von Zellen hörbar, die allerdings eine Einzelzellanalyse ausschlossen. Eine neue Pentration war nötig.

Ein Tiefpaß- bzw. Bandpaßfilter glättete das vorverstärkte Signal, welches so gefiltert auf dem Mehrkanalspeicheroszillographen (Fa. Tektronix, Oregon, U.S.A.) erschien. Das bandpaßgefilterte Signal lief parallel zum Lautsprecher über einen Schmitt-Trigger, dessen einstellbares Fenster nur Aktionspotentiale von bestimmter Amplitude (= Spikes) dem Computer als elektrisches Signal weiterleitete, der sie als Lichtpunkte auf dem Bildschirm des Prozeßrechners PDP 11 (Fa. Digital Equipment, Irland) erscheinen ließ. Dieser Rechner war über einen externen Zeitgeber (Fa. Hivotronic, Großbritannien) synchron zur Verschlußblende für die geblitzten Reize oder zum Motor des Dove-Prismas für bewegte Reize geschaltet (Abb. 3.1.). Durch die Summation der Aktionspotentiale der Einzeldurchgänge entstand ein Peristimuluszeithistogramm (= PSTH) mit folgenden beliebig

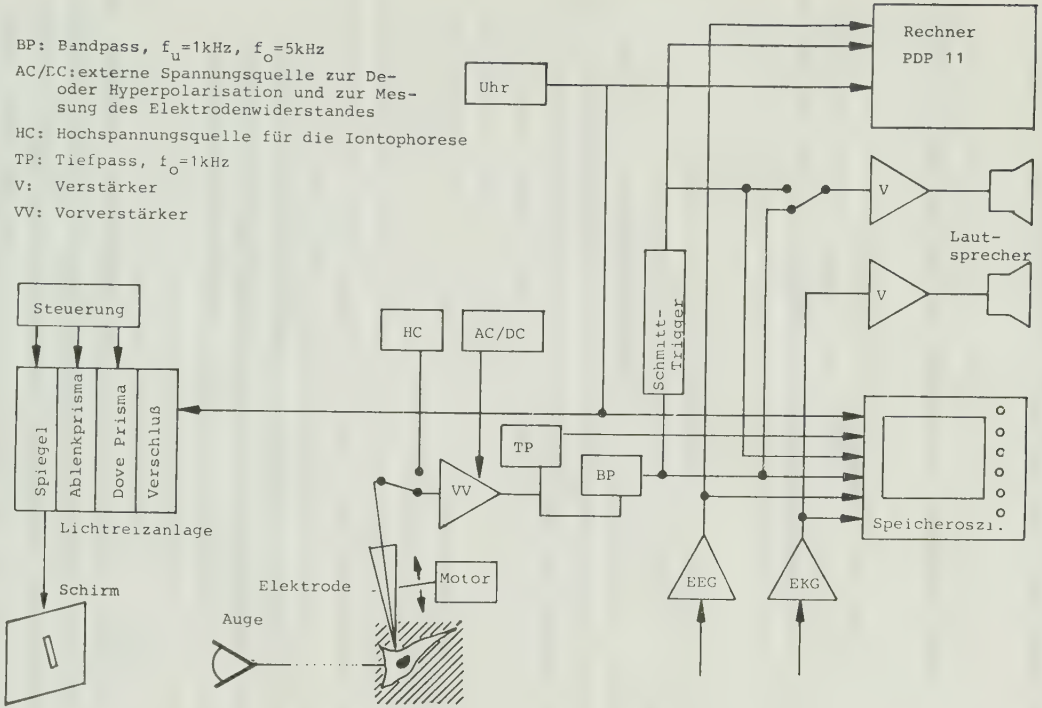


Abb. 2.1: Versuchsaufbau (nach Schrader, W., 1986)

einstellbaren Parametern: Anzahl der Durchläufe, Länge des Zeitintervalls und zeitlicher Auflösung (s. 3.4.2).

3.4. Analyse der Antworteigenschaften der Zelle

3.4.1 Analyse der Standardeigenschaften

Bei den einzelnen Zellen und Fasern wurden folgende Eigenschaften im Normalfall bestimmt:

1. Spontanaktivität:
Die Spontanaktivität wurde durch eine fünfteilige Ordinalskala charakterisiert (0 = nicht aktiv bis 4 = sehr stark aktiv) und konnte durch Depolarisation bzw. Hyperpolarisation in die Richtung einer mittleren Aktivität gelenkt werden.

2. Größe des rezeptiven Feldes: (Angabe in Winkelgrad bezüglich des Gesichtsfeldes)

3. Lage des rezeptiven Feldes in Bezug zur Area centralis

4. Form des rezeptiven Feldes: (punktförmig/elongiert)
Diese Parameter wurden per Zeisslampe bei visuell erregbaren Zellen bestimmt und mittels PSTH's im Zweifelsfalle validiert.

5. Orientierung der Längsachse des rezeptiven Feldes: (0°, 22°, 45°...157° zur Horizontale). Die Orientierung wurde meist per Bewegungshistogramm rechnergesteuert überprüft, in dem ein bewegter, der Größe des RF's angepaßter Lichtbalken in der vermuteten optimalen oder benachbarten Orientierungen in beiden Richtungen über das RF geführt wurde. Standardisiert wurden 20 Durchläufe mit einer Einzeldurchgangsdauer von 5000 ms (2 sec. in einer Richtung, 2 sec. in die inverse Richtung, und jeweils

500 ms Pause) und einer Zeitauflösung (Binwidth) von 10 ms.

6. Orientierungstuning (Abweichung von der optimalen Orientierung um 0°, ±22°, ±45°, ±67°, ±90°).

7. Richtungsselektivität:
Aus diesen Histogrammen ist zusätzlich die Richtungsselektivität ablesbar, die in 3 Klassen eingeteilt wird :

richtungsselektiv	: 0
richtungsbetont	: 1
nicht richtungsselektiv	: 2

8. Geschwindigkeitspräferenz:
Diese wurde anhand von Schätzwerten in eine fünfteilige Ordinalskala eingeteilt:
1 = langsam (Geschwindigkeitsbereich v < 10°/s) bis 5 = sehr schnell (v > 400°/s)

9. Okularität:
Hierzu diente ebenfalls eine fünfteilige Skala, die angibt, ob eine Einheit

1 = nur vom nicht-schielenden Auge erregbar
2 = stärker vom nicht-schielenden Auge erregbar
3 = von beiden Augen gleich stark erregbar
4 = stärker vom schielenden Auge erregbar
5 = nur vom schielenden Auge erregbar

ist. Die siebenteilige Skala (Hubel & Wiesel, 1962) mit den beiden zusätzlichen Klassen (weniger bzw. stärker erregbar) brachte bei der durch die Schieloperation ohnehin schon bedingten Abnahme der binokulären Klassen 2 - 4 keine weiteren Vorteile.

10. Reaktion auf geblitzte Reize:
Als letzter Parameter wurde festgelegt, ob die Zelle durch geblitzte Reize erregbar war oder nicht. Im Positiv- oder Zweifelsfalle wurde dies durch ein ge-

blitztes PSTH quantifiziert. Durch diese genannten Parameter konnten Genikulatum-Fasern von kortikalen Zellen elektrophysiologisch unterschieden werden, da erstgenannte monokulär, nicht orientierungsspezifisch und ruheaktiver sind, meist kleinere punktförmige RF's und höhere Geschwindigkeitspräferenzen besitzen. Kortikale Zellen der Area 17 bevorzugen langsame in der Querrichtung bewegte Reize mit schmalem Tuning. Zellen der Area 18 sind ebenfalls orientiert, zeigen jedoch eine wesentlich höhere Geschwindigkeitspräferenz und reagieren häufig und mit geringerer Latenz auf geblitzte Reize.

3.4.2 Analyse der PSTH's beigeblitzten Reizen

Der Lichtbalken wurde auf das zuvor festgelegte RF mit seinen möglichen On- und Off-Unterbezirken eingestellt. Die Standardreizung erfolgte durch die Summation der Einzelspikes von 20 Durchgängen ("Sweeps"), in denen 1500 ms das Licht eingeschaltet (On-Phase) und anschliessend ausgeschaltet (Off-Phase) wurden. Diese Zeitspanne war so lange gewählt, um sicher zu gehen, daß eine späte Antwortaktivität der Zelle nicht in den Anfangsteil der nächsten Reizperiode fiel. Zusätzlich wurden bei deutlich positiven Antworten der Zellen ein PSTH mit 1 ms Auflösung und 50 Durchgängen durchgeführt, das jeweils die ersten 500 ms einer Antwort auf das Ein- oder Ausschalten beinhaltete. Der systematische Fehler von 5 - 7 ms für die physikalische Latenz bis zum Öffnen bzw. Schließen des Shutters wurde für die Antwortlatenz in allen PSTH's abgezogen. Eine signifikante Antwort wurde als solche gewertet, wenn ihre maximale Antwort das doppelte der mittleren Spontanaktivität (= SPA, Anzahl der Spikes pro bin während der letzten 1000 ms einer Reizperiode) überstieg und bei der Betrachtung der Einzeldurchgänge im Rasterdiagramm die Spikedichte in mehreren Durchgängen an

diesem Zeitpunkt erhöht war, um eine Verfälschung durch Artefakte weitestgehend auszuschließen (Schrader, 1986).

Die Onset-Latenz ist definiert als die Zeitspanne (Initiallatenz) zwischen Reizbeginn und dem Zeitpunkt (Onset: OS), an dem die Spike-Entladungsdichte die mittlere Spontanaktivität dauerhaft übersteigt. Die Gipfellatenz (Peak-Latenz) vergeht zwischen Reizbeginn und der maximalen Zellaktivität (= Peak). Dies entspricht dem Meßverfahren von Wolfgang Schrader, der im gleichen Labor Latenzmessungen im visuellen Kortex bei normal aufgewachsenen Katzen durchgeführt hat, und dessen Daten einen Vergleich mit den hier vorliegenden Ergebnissen bei Schielern gestatten. Durch die Zeitdifferenz zwischen Onset und Peak (Onset-Peak-Differenz) im Summenhistogramm ist als weiteres Maß die Latenzstreuung definiert, anhand derer eine Aussage über die zeitliche Schwankung der Zellantwort gegeben werden kann.

Zusätzlich wurde versucht, einen Parameter zu finden, der etwas über die Antwortgüte und Präzision von Antworten auf geblitzte Reize aussagt. Als zusätzliches Maß für die Übertragungsgenauigkeit des neuronalen Signals wurde ein Differenzenquotient gebildet aus der Differenz der Gipfel-(A) und Spontanaktivität (SPA) und der Differenz der Gipfel-(P) und Initiallatenz (OS): $f = A - SPA / P - OS$. Da die Steigung der Funktion f der Entladungsdichte in Abhängigkeit von der Reizdauer eine Spannbreite von 3 Zehnerpotenzen aufwieß, wurde dieser Parameter logarithmiert.

3.5 Histologische Untersuchung

Nach Beendigung der Einzelzellableitungen wurden die Katzen durch eine Überdosis Pentobarbital in tiefe Anästhesie gebracht und perfundiert. Dabei wurde eine Tho-

rakotomie durchgeführt. Es folgte eine Eröffnung des Herzbeutels und eine Inzision der Spitze des linken Ventrikels. In die Aorta ascendens wurde über den linken Ventrikel eine Metallkanüle eingeführt und an der Spitze festgeklemmt. Das rechte Herzohr wurde eröffnet. Über eine volumenkonstante Druckpumpe (Fa. Heidolph, Typ 52100) wurde physiologische Kochsalzlösung 0,9% durch diese Kanüle intraarteriell infundiert bis die Flüssigkeit, die den rechten Vorhof nach einer Inzision verläßt, klar gefärbt ist. Nun wurde der zuführende Schlauch von einem Formaldehyd- Glutaraldehyd-Fixativ (ca. 3 l) durchgespült, modifiziert nach Karnovsky (1965): 1,25% Glutaraldehyd, 1% Paraformaldehyd in 0,1 M Phosphat-Puffer (pH 7,4). Eine Streckung und Versteifung des Tieres zeigte die einsetzende Fixation an.

Nach der Freipräparation des Okzipitalpoles wurde dieser für 2 weitere Tage in diesem Karnovsky-Fixativ bei 4°C nachfixiert. Während des 2. Tages wurde Saccharoselösung (30%) zugesetzt, um einer zu starken Schrumpfung des Gewebes vorzubeugen. Nach diesen 2 Tagen wurden die beiden Hemisphären nacheinander auf einem Gefriermikrotom (Frigomobil, Fa. Jung, Heidelberg) in 60 µm starke Gefrierschnitte aufgeteilt und in ihrer ursprünglichen Reihenfolge auf Objektträger aufgezogen. Anschließend wurden sie einer histologischen Färbung zugeführt, bei der die elektrophoretisch injizierte Meerrettichperoxidase mit Diaminobenzidin (DAB) sichtbar gemacht und mit Neutralrot gegengefärbt werden.

3.6 Penetrationsrekonstruktion

Die so gefärbten Gefrierschnitte wurden unter einem Stereomikroskop (Typ Wild M5 Heerburg, Schweiz) auf das Vorhandensein der violett gefärbten DAB-HRP Komplexe (Patches) und der strichförmigen Läsion durch die Pene-

tration der Elektrode untersucht. Bei 5 der 6 Katzen war es so möglich, die verschiedenen Penetrationen den entsprechenden Gefrierschnitten zuzuordnen. Dabei wurde der Kortex in die Hauptschichten "supragranulär" (Lamina 2 und 3), "granulär" (L 4) und "infragranulär" (L 5 und 6) eingeteilt. Einteilung und Schichtdicke sind beschrieben nach Rockel (1980) und LeVay und Gilbert (1976). Zwei Elektrodenpenetrationen lagen in der Area 18 und wurden gesondert betrachtet.

4. ERGEBNISSE

4.1 Ausmaß der Augenfehlstellung

4.1.1 Deviation in horizontaler Richtung

Das Ausmaß der Abweichung der visuellen Achsen von der Normalstellung wurde bei den sechs Versuchstieren im paralysierten Zustand mit der Funduskamera bestimmt (s. Tab. 4.1). Vier Katzen zeigten nach Durchtrennung des M. rectus lateralis eine Esotropie (konvergente Augenfehlstellung) zwischen 6° und 12°, während zwei Tiere auf Durchtrennung des M. rectus medialis eine Exotropie (divergente Augenfehlstellung) von 3° bzw. 11° entwickelten sodaß ohne Ausnahme die Operation zu einer Deviation in die erwartete Richtung führte.

4.1.2 Zusätzliche Abweichungen

Zusätzlich zeigten sich Achsenabweichungen in den anderen Richtungen, die einer genaueren Betrachtung bedurften und in der Projektion der Papillen (Abb. 4.1. a) und der Areae centrales (Abb. 4.1 b) ersichtlich werden.

Aus der Achsenneigung zwischen Area centralis und der Papille wurde die Innentorsion der Augen im paralysierten Zustand der Katzen berechnet. Die Differenz dieser Achsenneigung der beiden Augen zueinander wird als Nettorotation bezeichnet (Tab. 4.1). Bei fünf Katzen war die Nettorotation zwischen 5° und 18° nach innen gerichtet, die durch eine schwächere Innentorsion des schielenden Auges zustande kam. Diese Achsenneigung mit einer Spannbreite zwischen 4° und 55° (Median zwischen 17° und 18°) des schielenden Auges war gegenüber der Neigung von 22° bis 41° (Medianwert zwischen 24°und 30°) des normalen Auges geringer (Abb. 4.1. c). Diese geringere Innentor-

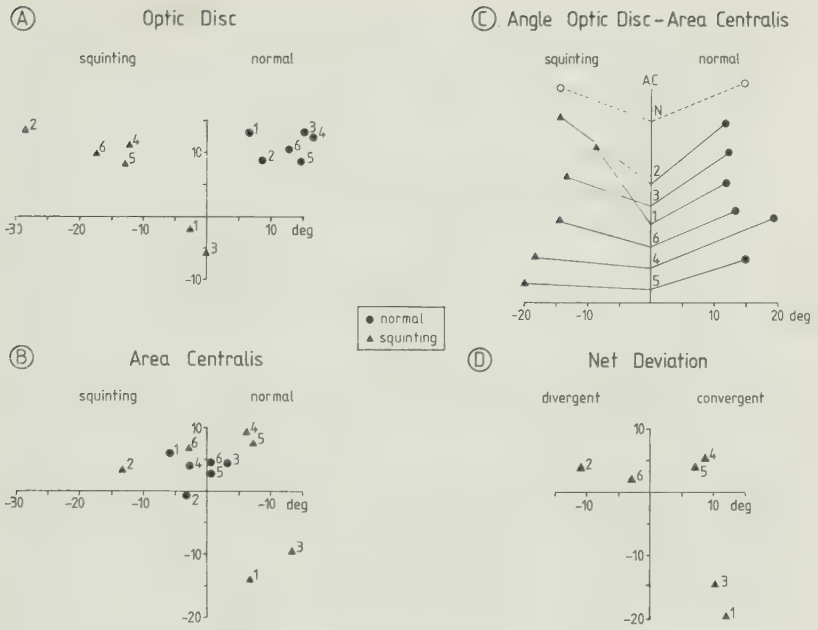


Abb. 4.1.: Das Achsenkreuz wird durch die Mediosagittallinie des Schädels und der Transversallinie durch die Pupillenmitte gebildet, welche dem vertikalen Meridian und Äquator zweier orthogonalstehender Augen entspricht, die diesen Achsenkreuzpunkt fixieren. Die Zahlen entsprechen den Nummern der Versuchstiere.

a) Projektion der Papillen auf den Projektionsschirm.
b) Projektion der Areae centrales auf den Schirm.
c) Darstellung der Achsen zwischen Papille, die auf der Referenzlinie justiert ist und den Areae centrales in absteigender Reihenfolge des Winkels des nichtschielenden (normal) Auges. Gleichzeitige Darstellung des Azimuths und des Achsenwinkels von Normaltieren (Tusa et al., 1978).
d) Nettodeviation der beiden Areae centrales bei Justierung der Area centralis des nicht-schielenden (normal) Auges in die Achsenmitte.

Katze	durchtrennter Muskel	Horizontale Deviation + = Eso. - = Exo.	Achsenneigung AC - OD normal	Achsenneigung AC - OD schielend	Nettorotation + = medial - = lateral	vertikale Deviation + = hyper - = hypo	Total-deviation	Anzahl der visuell erregbaren Neuronen
SQU 1	rechts lateral	+ 12	30	55	- 25	- 20	22	37
SQU 2	links medial	- 11	41	36	+ 5	+ 3	11	57
SQU 3	links lateral	+ 10	36	18	+ 18	- 15	18	41
SQU 4	links lateral	+ 8	23	6	+ 17	+ 2	9	43
SQU 5	links lateral	+ 6	22	4	+ 18	+ 3	8	69
SQU 6	limks medial	- 3	24	17	+ 7	+ 2	3	61

Tab.4.1: Darstellung der Augenachsenabweichungen für die sechs Versuchstiere durch Projektion der markanten Punkte Papille (Optic Disc) und Area centralis (AC) auf dem Bildschirm. Zusätzlich ist der durchtrennte Muskel (rectus lateralis oder medialis) und die Zahl abgeleiteter visueller Neurone angegeben.

sion des operierten Auges könnte eine Operationsfolge gewesen sein und hatte eine relative Hypertropie und Außenrotation zur Folge. Die Katzen (SQU 3, 4 und 5) zeigten ähnliche Konvergenzwinkel von 10°; 8° bzw. 6° und diese Nettorotation von 18°; 17° bzw. 18°. Die Divergenz der Achsen von 11° bzw. 3° bei den beiden Tieren (SQU 2 und 6) waren ebenfalls von dieser Rotation (7° bzw. 5°) begleitet. Dabei würde die geringgradige Exotropie von 3° einem Mikrostrabismus gleichkommen.

Die Katze SQU 1 zeigte schon vor der Präparation bei der Reflexphotographie und Videokontrolle von Augenfolgebewegungen eine stärkere Verwachsung des operierten linken Bulbus mit dem Augenlid. Das Auge wurde aktiv nicht über die Mitte hinausbewegt. Neben der Konvergenz von 12° trat eine negative Nettorotation von 25 °auf, die durch eine Innenrotation von 55° des operierten Auges bedingt war und eine vertikale Deviation von 20° nach unten. Cornea und Linse waren klar. Die Retina war mit der Funduskamera gut zu sehen.

In Abb.4.1 d) ist zusammenfassend die Nettodeviation der visuellen Achsen dargestellt, nachdem das Koordinatensystem auf die Areae centrales der nicht-deviierenden Augen als Nullpunkt zentriert worden ist.

4.2 Verteilung der Neurone in der Area 17

Insgesamt wurden 331 Neurone in der Area 17 auf die Auswirkungen einer künstlichen Augenfehlstellung untersucht. 308 Zellen (93%) waren visuell durch bewegte Reize erregbar. 23 Zellen (7%) waren nicht durch optische Stimuli in ihrer Aktivität beeinflußbar. Es gab keine größeren interindividuellen Unterschiede. Bei der Penetrationsanalyse konnten 254 Neurone den drei verschiedenen Hauptschichten superior (N = 77), granulär (N = 77) und

infragranulär (N = 100) zugeteilt werden. Bei 77 Zellen waren dies nicht möglich.

4.2.1 Eigenschaften der rezeptiven Felder

4.2.1.1 Größe des rezeptiven Feldes

Die Größe der rezeptiven Felder der Zellen, die auf geblitzte Reize mit einer Standardluminanz von 1 cd/m^2 (Kontrast C = 0.82; s. 3.3.2.) reagierten, wurde auf dem Bildschirm bestimmt. Bei Zellen, die nicht auf Blitzreize reagierten, wurde sie jedoch aus zeitlichen Gründen nicht systematisch aufgezeichnet. Es wurden 4 Klassen für die Größe der rezeptiven Felder gebildet. Binokuläre Neurone sind aufgrund der Unterscheidung nicht-schielend und schielend doppelt aufgeführt.

Tab. 4.2 Größe des rezeptiven Feldes

Gereiztes Auge	1°	1°-5°	5°-10°	>10°	nicht bestimmt	Anzahl
nicht-schielend	4	98	27	14	45	188
schielend	7	88	26	20	62	203

Die Mittelwerte betragen nach Tabelle 4.2 4.75° ± 3,15° für die RF-Größe des nicht-schielenden und 5,05° ± 2,66° für die RF-Größe des schielenden Auges. Der Unterschied zwischen den beiden Augen ist jedoch bei Anwendung des X^2-Tests nicht signifikant ($p > 0,3$; $X^2 = 2,42$; $df = 3$).

Fast alle rezeptiven Felder lagen innerhalb von 15°

um die Fovea. Nur einige Zellen (SQU 5; Tr.4; 10 - 34; und SQU 6; Tr.3; 14 - 28) besaßen rezeptive Felder einer maximalen Exzentrität von 25°,da diese Neurone in der medial in die Tiefe reichenden Hirnrinde, entsprechend dem Projektionsgebiet des peripheren Gesichtfeldes, lagen (s. 4.3.1.1.). Die Verschiebung der RF beider Augen zueinander entsprach dem Schielwinkel und ergab keinen Hinweis auf die Ausbildung einer anomalen retinaler Korrespondenz.

4.2.1.2 Antwortgüte der Neurone auf bewegte Reize

Bei der Festlegung der Antwortgüte für bewegte Reize in die fünfteilige Klassifikation konnte kein Unterschied zwischen Antworten vom nicht-deviierenden (Mittelwert: 3,21 ± 0,81) und deviierenden Auge (3,22 ± 0,71) festgestellt werden.

4.2.1.3 Orientierungs- und Richtungsspezifität

Insgesamt war keine signifikante Unter- oder Überrepresentation irgendeiner Orientierungspräferenz festzustellen. Das Orientierungstuning ist als der Winkelbereich im Gesichtsfeld definiert, in dem eine signifikante Antwort auf einen senkrecht zur Längsachse des RF bewegten Lichtbalken erfolgt. Standardgemäß wird angegeben: die Vorzugsorientierung, in der die maximale Stimulation erfolgt, und in 22,5°-Stufen die das Neuron erregenden Nachbarorientierungen des Reizes.

Die Abbildung 4.2 zeigt das Antwortverhalten eines Neurons (SQU 5; Tr. 4; 5) aus der granulären Schicht mit einer okulären Dominanz 3 auf ein rotierendes Reizgitter (Parameter s. Legende) für das schielende und nichtschielende Auge. Während das Antwortverhalten bei Stimu-

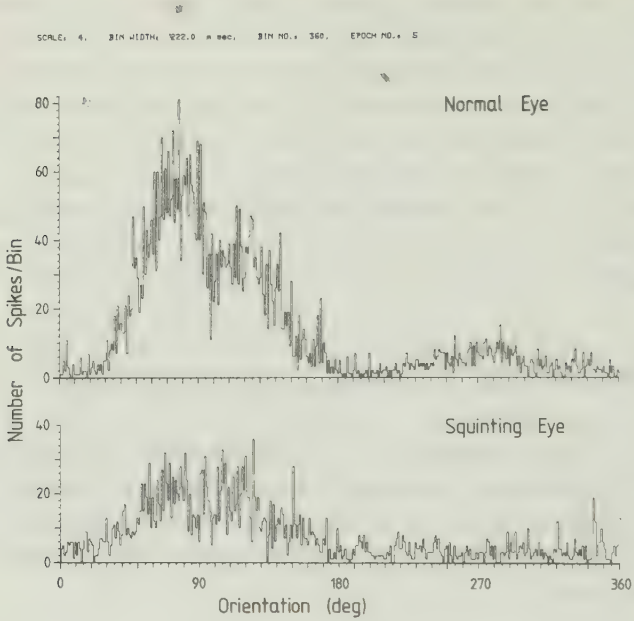


Abb. 4.2: Darstellung des Antwortverhaltens (Spike-Entladungsdichte) eines Neurons (SQU 5, Track 4, 5) der okulären Dominanzklasse 3 in der granulären Schicht bei Reizung mit einem rotierenden Reizgitter (1° Streifenbreite) und einer Winkelgeschwindigkeit von 222 ms/° der Luminanz 3,6 cd/m^2 für die hellen Streifen des Gitters (C = 0,64). 5 Durchgänge einer Vollrotation wurden aufgezeichnet.

oben) Reizung des nicht-schielenden (normal) Auges
unten) Reizung des schielenden (squinting) Auges

lation des normalen Auges ein klares Optimum bei einer Orientierung von 90° mit den Grenzen 22° und 157° zeigt, ist vom schielenden Auge eine Antwort über den Winkelbereich von 45° bis 157° zu erhalten, wobei ein klarer Gipfel fehlt. Zusätzlich ist eine geringe aber signifikante Erregung duch Reizung des nicht-schielenden Auges bei entgegengesetzter Bewegung des Gitters zu verzeichnen. Insgesamt wurden solche quantitativen Analysen des Orientierungsverhaltens nur bei sieben Neuronen des Tieres (SQU 5) durchgeführt. Diese Anzahl war zu gering um einen Unterschied festzustellen.

Die Richtungsspezifität des Antwortverhaltens unterschied sich nicht im interokulären Vergleich. 20% der Zellantworten auf bewegte Reize waren richtungsselektiv, 56% waren richtungsbetont und 23% unabhängig von der Bewegungsrichtung des Lichtbalkens.

Zu betonen ist noch, daß die unter 4.2.1. aufgeführten Antwortparameter nicht im Mittelpunkt der Untersuchung standen und auf zeitaufwendige exaktere Bestimmungen zugunsten der Latenzmessungen verzichtet wurde.

4.2.2 Okuläre Dominanz und Reaktivität auf geblitzte Reize

Die Verteilung der okulären Dominanz der erregbaren Einzelzellen (N = 308) unterschied sich bei den Einzeltieren nicht signifikant voneinander ($p > 0,05$; $X^2 = 17,4$; $df = 10$; Tab. 4.3). So war eine Gesamtdarstellung möglich: 105 Neurone (34%) waren vom nicht-schielenden, 83 Neurone waren binokulär (27%) und 120 Zellen (39%) waren vom schielenden Auge aus visuell erregbar (Abb. 4.3.). Somit war der kortikale Einfluß des schielenden Auges sogar leicht überrepräsentiert und die Zerstörung der Binokularität klar ausgebildet.

Katze	Deviation	Okuläre Dominanz 1	2	3	4	5	nicht erregbar	visuell erregbar	Reaktivität auf geblitzte Reize OD1	OD1-4	OD2-5	OD5	Total
SQU 1	konvergent	11	8	4	3	11	4	37	73	65	38	45	54
SQU 2	divergent	26	6	3	7	15	7	57	62	62	52	53	58
SQU 3	konvergent	10	6	6	4	15	2	41	50	46	58	73	56
SQU 4	konvergent	13	3	3	4	20	1	43	62	48	50	50	51
SQU 5	konvergent	21	5	3	7	33	5	69	43	44	58	55	51
SQU 6	divergent	24	1	0	10	26	4	61	71	60	70	68	66
Total		105	29	19	35	120	23	308	60	57.2	54.8	57.5	56.5
Lamina													
Superior		23	9	5	2	32	6	71	65	69	59	53	61
Granular		23	7	6	16	22	3	74	52	40	67	82	57
Inferior		32	7	5	8	42	6	94	62.5	54	45	45	50.5
Not Def.		27	6	3	9	24	8	69	59	60	60	67	61

Tabelle 4.3: Darstellung der okulären Dominanzverteilung (OD 1-5) der Neurone in den Versuchstieren (SQU1-6). Zusätzliche Angabe des Anteils der Zellen, die visuell nicht erregbar (unresponsive) oder erregbar (visual responsive) waren. Der prozentuale Anteil der auf Blitzreize reagierenden Zellen ist nach den verschiedenen okulären Dominanzkolumnen geordnet

Monokuläre Zellen vom nichtschielenden Auge erregbar OD1
Binokuläre Zellen vom nichtschielenden Auge erregbar OD(1-4)
Binokuläre Zellen vom schielenden Auge erregbar OD(2-5)
Monokuläre Zellen vom schielenden Auge erregbar OD5

In der letzten Spalte ist der Gesamtanteil der durch Blitzreize erregbaren Zellen von beiden Augen angegeben.

Untere Spalten: Unterscheidung der obengenannten Parameter in den drei Hauptschichten. Zellen, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden getrennt aufgeführt (not def.).

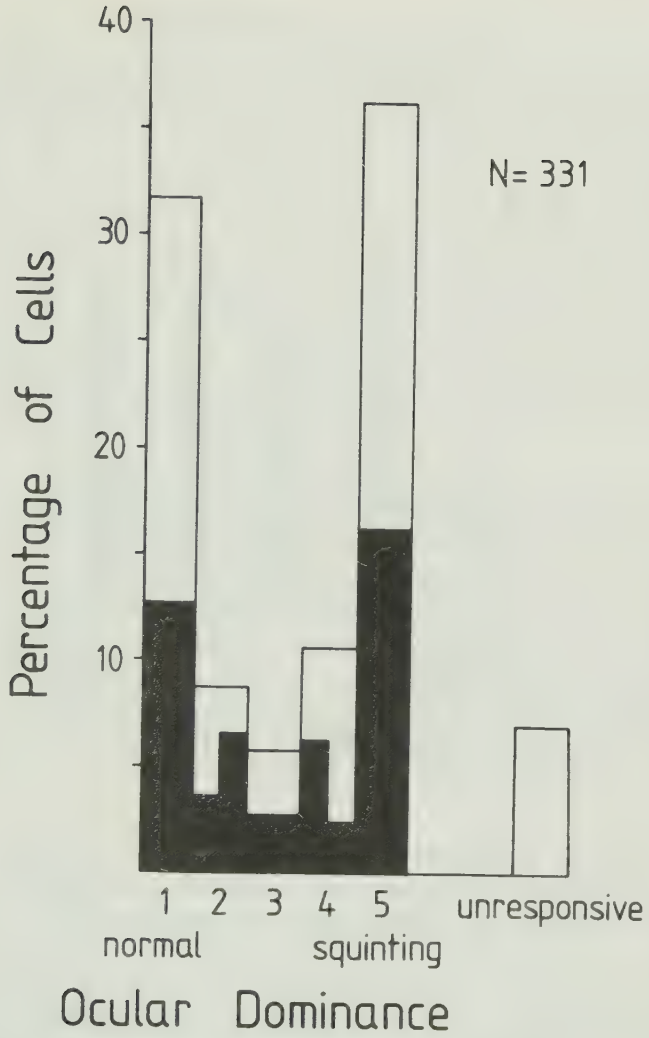


Abb. 4.3: Verteilung der okulären Dominanz von 331 Neuronen der Area 17.
Weiß: Anteil der Zellen, die auf geblitzte Reize antworten.
Schwarz: Zellen, die nicht auf geblitzte Reize antworten.
Die okulären Dominanzklassen 2-4 sind geteilt, um die Blitz-Antwort für jedes Auge getrennt darstellen zu können; nicht-schielend (normal) = linksstehend; schielend (squinting) = rechtsstehend.

In Abb. 4.3. ist ebenfalls eingezeichnet, ob eine Zelle durch einen geblitzten Reiz aktivierbar war oder nicht. Signifikante Unterschiede im Anteil dieser aktivierbaren Zellen gab es nicht. Ihr Anteil schwankte zwischen 44% und 65% beim nicht-schielenden ($p > 0,3$; $X^2 = 5,2$; $df = 5$) und 38% bis 73% ($p > 0,1$; $X^2 = 7,67$; $df = 5$) beim schielenden Auge (Tab. 4.2.). Betrachtet man beide Augen zusammen, so beträgt die Spannbreite der auf Blitze reagierenden Zellen zwischen 51% und 66% bei den einzelnen Tieren mit einem Mittelwert von 56,5%. Es gelang nicht, ein auf Bewegungsreize nicht reagierendes Neuron durch geblitzte Reize signifikant zu erregen.

Die Säulen in den binokulären Dominanzklassen (OD 2 - 4) sind längsgeteilt, um die Antwort der Neurone auf die einzeln, den beiden Augen präsentierten Lichtblitze je nach Eingangskanal (nicht-schielend / linksstehend und schielend / rechtsstehend) darzustellen. Während 60% der monokulären Zellen vom nicht-schielenden Auge durch Blitze aktivierbar waren, betrug ihr Anteil vom schielenden Auge 57,5% und war damit geringfügig, aber nicht signifikant vermindert ($p > 0,7$; $X^2 = 0,073$; $df = 1$).

49% der binokulären Zellen waren durch geblitzte Reize erregbar. Dabei fiel der relative Prozentsatz signifikant mit der Stärke des okulären Einflusses ($p < 0,001$; $X^2 = 15,97$; $df = 2$) (Abb. 4.4.). Der Anteil der auf geblitzte Reize reagierenden Neurone wurde von 59% (17/29 Zellen der OD 2) über 53% (10/19 Zellen in OD 3) auf 40% (14/35 Zellen der OD 4) für das unoperierte Auge reduziert, während er vom schielenden Auge aus mit wachsendem Einfluß von 27% (7/29 Zellen in OD 2) über 53% (10/19 in OD 3) auf 77% (27/35 in OD 4) anstieg.

Der Anteil der durch Blitzreize aktivierbaren Neurone war in den beiden Versuchen (SQU 2 und 6), in denen

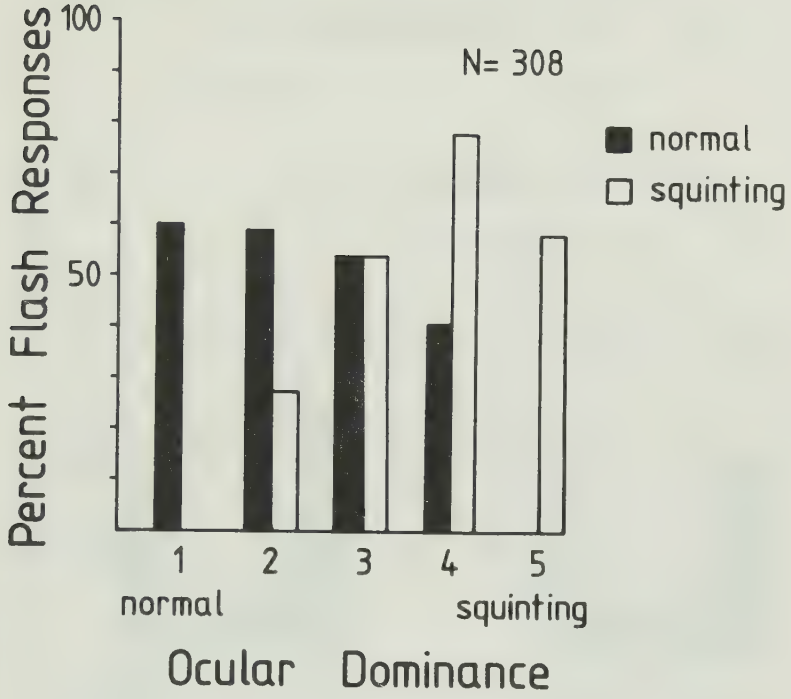


Abb. 4.4: Darstellung des relativen Anteils von Neuronen pro okulärer Dominanzklasse, die durch geblitzte Reize aktivierbar waren.
Schwarz = nicht-schielendes Auge (normal)
Weiß = schielendes Auge (squinting)

zusätzlich eine höhere Leuchtdichte (3,5 cd/m^2) gewählt wurde, mit 62% gegenüber 53% in den vier anderen Versuchen erhöht, jedoch nicht signifikant ($p > 0,1$; $X^2 = 2,27$; $df = 1$).

4.2.3 Lokalisation der Neurone

4.2.3.1 Hemisphärenlokalisation

Eine andere Fragestellung betrifft die unterschiedliche Stärke der kontralateralen im Vergleich zur ipsilateralen Projektion von der Retina zum Kortex. Vergleicht man die okuläre Dominanzverteilung in der ipsi- bzw. kontralateralen Hemisphäre (zum schielenden Auge), so ist die Binokularität der Neurone in beiden Hemisphären gleich vermindert (Abb. 4.5). Etwa 28,6% (N = 126) der Neurone waren in der kontralateralen Hemisphäre und 25,8% (N = 182) in der ipsilateralen Gehirnhälfte binokulär erregbar.

Der Einfluß des kontralateralen Auges gegenüber dem ipsilateralen betrug für das nicht-schielende Auge 39,0% (kontra = nicht schielend) gegenüber 27,0% (ipsi = nicht schielend) in der okulären Dominanzklasse 1, der einem Faktor 1,44 entsprach, und für das schielende Auge 44,4% gegenüber 35,2% der okulären Dominanzklasse 5 (F = 1,26). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p > 0,7$; $X^2 = 0,059$; $df = 1$). Der prozentuale Anteil der durch Blitze erregbaren Zellen lag kontralateral zum gereizten Auge bei 57,1% (N = 210) ((nicht- schielendes Auge: 55,1% (N = 118) und schielendes Auge: 59,8% (N = 92))) und ipsilateral bei 54,1% (N = 181) (nicht-schielend: 54,2%, N = 70; schielend: 54,1%, N = 111), sodaß keine Abhängigkeit von der Hemisphärenzugehörigkeit festzustellen war ($p > 0,1$; $X^2 = 0,243$; $df = 1$). Durch die doppelte Betrachtung der binokulären Zellen (N = 83), die vom schie-

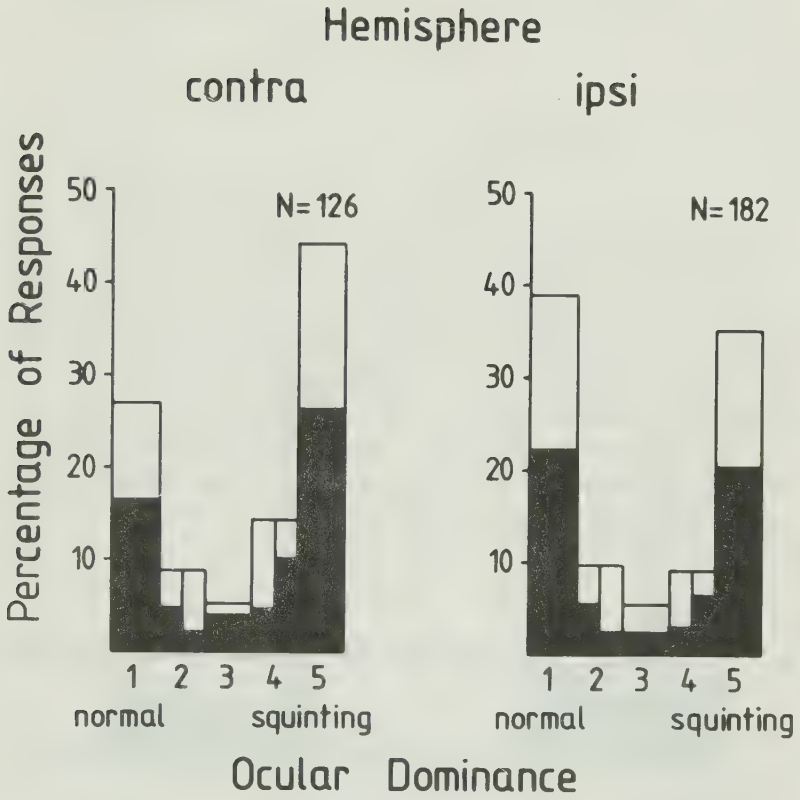


Abb. 4.5: Verteilung der okulären Dominanz in den beiden Hemisphären und Angabe des Anteils von Neuronen, die auf geblitzte Reize antworten (hell). Verteilung in der Hemisphäre a) kontralateral zum schielenden (squinting) Auge
b) ipsilateral zum schielenden Auge

lenden und nicht-schielenden Auge erregbar sind, erhöht sich die absolute Anzahl der neuronalen Antworten auf N = 391.

4.2.3.2 Schichtenanalyse

Die Verteilung der Einzelzellen in die okulären Dominanzklassen ist in der Abb. 4.6 b für die Eingangsschicht (Schicht 4 oder granuläre Schicht) aufgezeichnet. Die infra- und supragranulären Hauptschichten können in einer Darstellung (extragranuläre Schichten; Abb. 4.6 a) zusammengefaßt werden, da sie keine unterschiedliche Verteilung der okulären Dominanz zeigten ($p > 0,5$; $X^2 = 3,54$ $df = 4$). Die Zerstörung der Binokularität war in allen Schichten sichtbar, sie überwiegt jedoch in den extragranulären Schichten ($p < 0,01$; $X^2 = 6,93$; $df = 1$).

4.3 Analyse der Zellantworten auf geblitzte Reize in der Area 17

4.3.1 Antwortverhalten der Einzeltiere bei Standardluminanz

Insgesamt konnten 100 exzitatorische Antworten auf geblitzte Reize vom nicht-schielenden Auge und 108 Antworten vom operierten Auge gewonnen werden. Die vorliegenden PSTH's stammen von monokulären und binokulären Neuronen: N (OD 1) = 58 und N (OD 5) = 65; N (OD 2 - 4) des nicht-schielenden Auges) = 42 und N (schielend) = 43. Von den restlichen Zellen, die auf geblitzte Reize antworteten, konnten aus unterschiedlichen Gründen (z.B. Verletzung der Zelle) keine PSTH's gewonnen werden. Wurden mehrere PSTH's von einem Neuron gewonnen, so wurde jeweils die kürzeste Latenz als Antwort definiert.

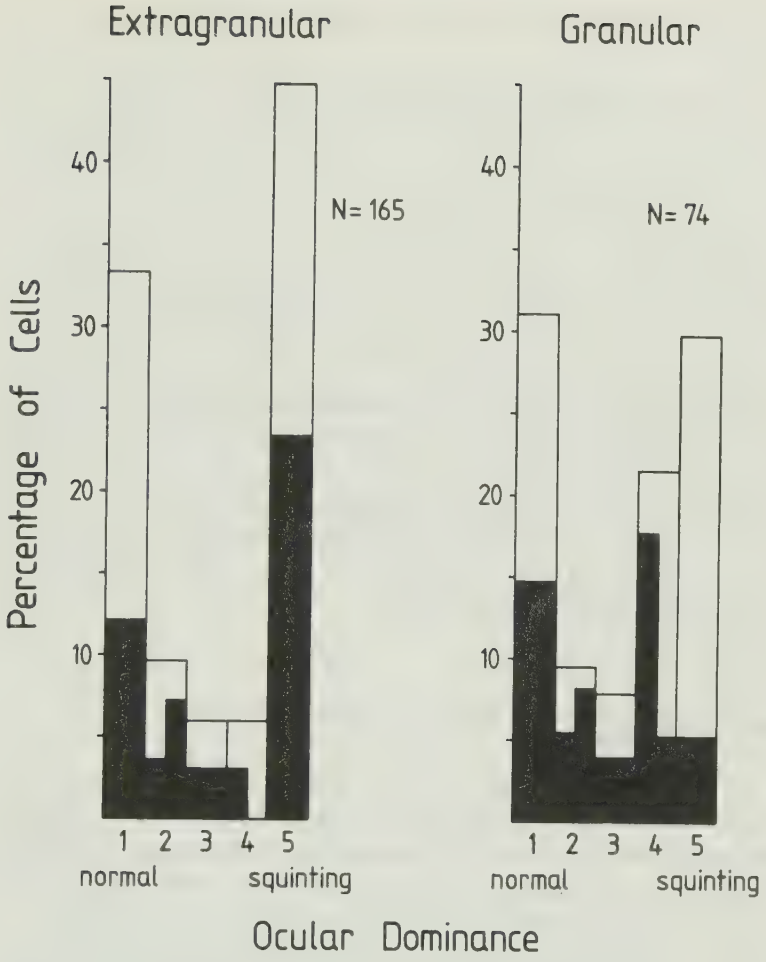


Abb. 4.6: Verteilung der okulären Dominanz in den Kortexschichten. a) extragranuläre Hauptschichten (N= 165)
b) granuläre Schicht (N= 74)

4.3.1.1 Rekonstruktion einer Einzelpenetration

Um eine Vorstellung über den Verlauf einer Elektrodenpenetration (SQU 6 Track 3, linke Hem.) zu geben, ist beispielhaft in Abb. 4.7 eine histologische Rekonstruktion widergegeben. In der Skizze ist der Penetrationsverlauf, die HRP-Markierungen und die Tiefe der abgeleiteten Neurone und Fasern eingezeichnet. Der Stichkanal beginnt auf der Gyrusoberfläche, etwa L 1-2, P 5, verläuft durch die weiße Substanz, um medial wieder in die Rinde einzutreten. Weiterhin ist okuläre Dominanz (OD) neben der Lokalisation der Einzelzelle angegeben. Auf der Abszisse im linken Diagramm ist für jede Zelle die Zeit in ms angegeben, die jeweils die Onset- und Peak-Latenzen darstellt. Man erkennt die einzelnen Schichten, die Zerstörung der Binokularität, die starke Schwankung der Absolutwerte und die Tendenz zu längeren Latenzen bei Reizung des schielenden Auges.

4.3.1.2 Extremwerte der zeitlichen Präzision

Diese erhebliche intraindividuelle Schwankung zeigte sich auch in den Extremwerten. Die kürzeste Onset-Latenz betrug 37 ms mit einem Antwortgipfel bei 43 ms. Die späteste noch als signifikant anerkannte Antwort zeigte den Aktivitätsbeginn bei 70 ms und den Gipfel bei 240 ms (Abb. 4.8. a-c). Neben den Summenhistogrammen sind in Abb. 4.8 auch die Raster dargestellt, um die zeitliche Präzision der Zellantwort während jedes einzelnen Durchganges zu verdeutlichen. Zwei Beispiele sind gezeigt: Ein Neuron (SQU 2; Tr.1; 14) mit der extrem kurzen Latenz auf einen Off-Reiz von 43 ms (Onset) beziehungsweise 49 ms (Peak) feuert in diesem Zeitintervall während jedes Durchganges und zeigt zusätzlich eine zweite breitere Aktivitätssteigerung nach 250 ms.

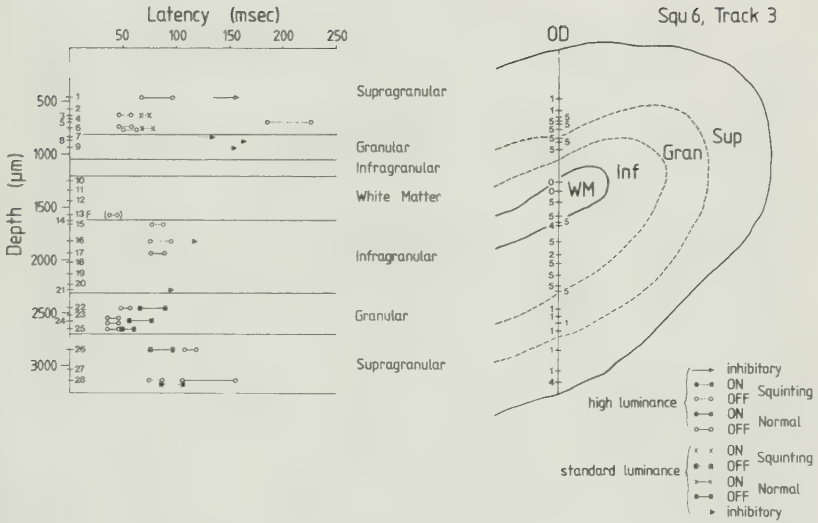


Abb. 4.7: Darstellung einer Penetrationsrekonstruktion (SQU 6 Track 3, linke Hem.). Nähere Erläuterungen siehe Text 4.3.1.1.

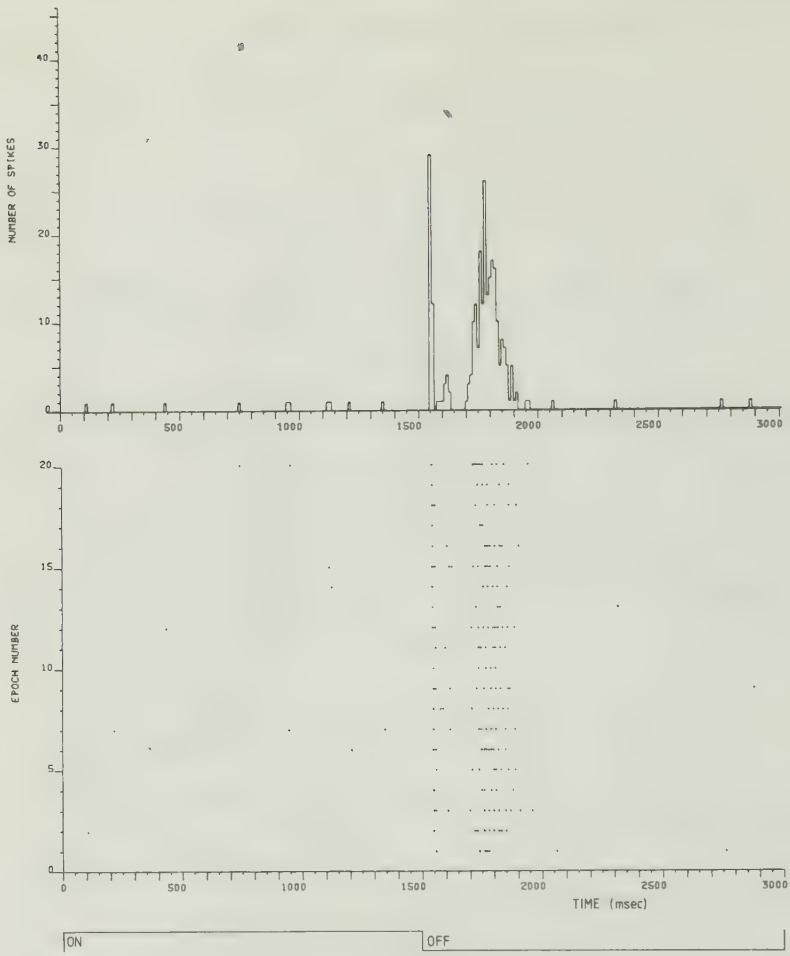


Abb. 4.8: Darstellung der Zellantwort von zwei verschiedenen Neuronen auf einen Blitz-Reiz (C = 0,82). Im Punktrasterdiagramm entspricht jeder Punkt einem Aktionspotentials (=Spike) während eines Einzeldurchganges: 20 Durchläufe, 3000 ms Dauer: 1500 ms Licht an (On-Phase), 1500 ms Licht aus (Off-Phase), 10 ms Zeitauflösung (= Binwidth). Diese Aktionspotentialentladungsrate (Spike-Dichte) wird im darüber liegenden Peristimulus-Zeit-Histogramm in jedem einzelnen Zeitintegral (= Bin) aufaddiert und zeigt so den Aktivitätszustand der Zelle. a) Darstellung für die Zelle (SQU2, Tr 1/14) mit den obengenannten Parametern. Es ist eine deutliche Antwort zu erkennen, nachdem der Reiz ausgeschaltet wurde (Off-Antwort).

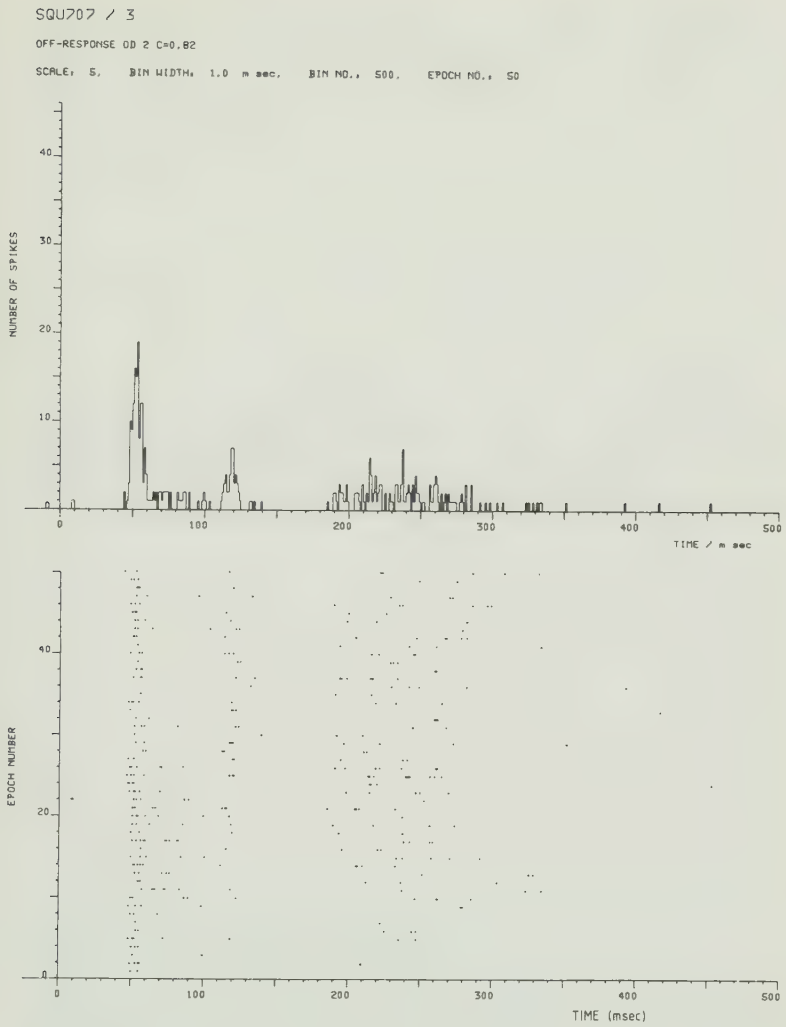


Abb. 4.8 b) Darstellung der ersten 500 ms nach Ausschalten des Lichtreizes bei der selben Zelle (50 Durchgänge, 1 ms Auflösung).

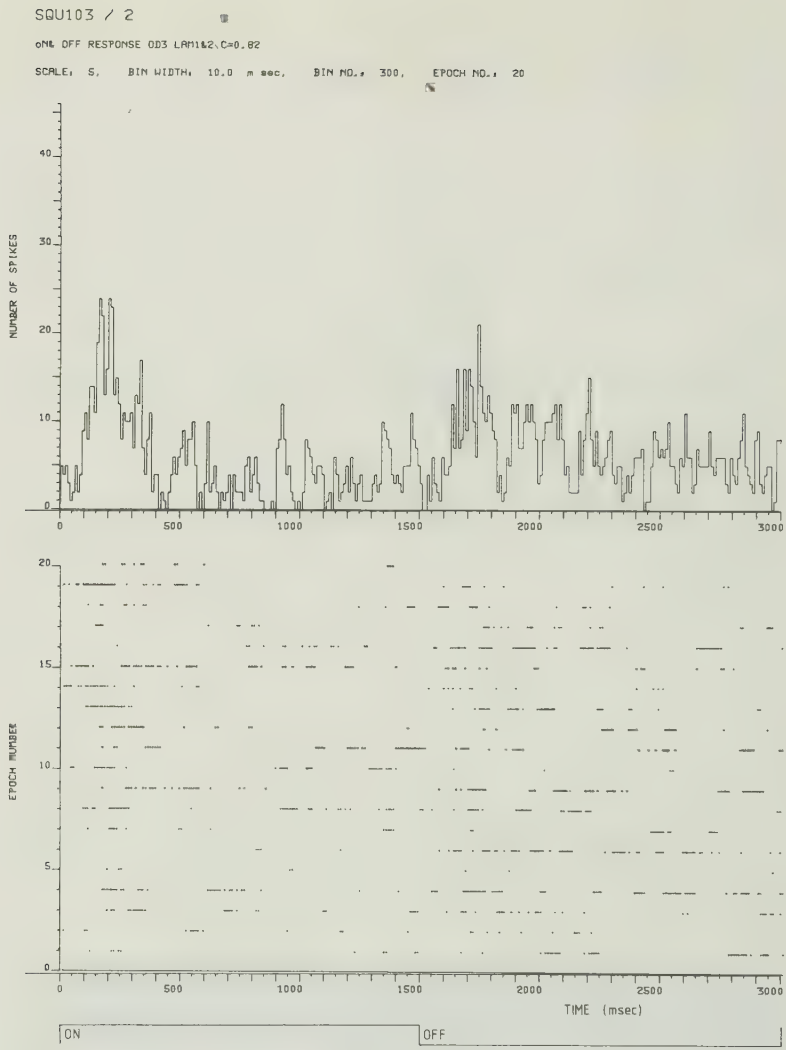


Abb. 4.8 c) Darstellung einer Antwort auf Einschalten (On-Reiz) und Auschalten (Off-Reiz) eines geblitzten Reizes für die Zelle SQU 1, Tr 1/3.

Im Gegensatz dazu zeichnet sich eine andere Zelle (SQU 1; Tr. 1; 3) durch ihre salvenartige Aktivität und starke Schwankung der Antwort auf den On- und Off-Reiz in den Einzeldurchgängen aus, die eine Aufsummierung erforderte, um die Latenzbestimmung überhaupt durchführen zu können (Abb. 4.8 c).

4.3.1.3 Darstellung der Latenzen in Abhängigkeit vom Schielwinkel

Die Medianwerte der Onset- und Peak-Latenzen sind für beide Augen der verschiedenen Tiere in Abhängigkeit vom Ausmaß des gemessenen Schielwinkels in Abb. 4.9. a) aufgetragen. Die beiden Tiere (SQU 1 und 3) mit den Schielwinkeln 10° und 12° zeigten die größten Peak-Latenzen nach Reizung des schielenden Auges, so daß eine positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von r = 0,74 zwischen Schielwinkel und Peak-Latenz besteht. Diese beiden Tiere zeigten jedoch auch zusätzliche Abweichungen bei der Schielwinkelbestimmung, so daß dieser Trend auch auf eine größere Immobilisation des schielenden Auges zurückzuführen sein könnte (s. 4.1.2). Die Differenz zwischen den Medianen der Onset- und Peak-Latenz der Abb. 4.9 a) entspricht nicht dem Medianwert der Onset-Peak-Differenz (Tab. 4.4). Die Onset-Latenzen und die Peak-Latenzen des nicht-schielenden Auges zeigten keine Korrelation zum Schielwinkel.

Zusätzlich zu den Medianwerten sind in Abb. 4.9 b & c die arithmetischen Mittelwerte (inklusive Standardabweichungen) für die einzelnen Tiere in Abhängigkeit vom Schielwinkel eingezeichnet, da sie sehr oft in der Literatur angegeben werden, obwohl die Latenzdaten nicht normalverteilt sind (Popp & Rauschecker, 1984). Sie zeigen keine Korrelation zum Schielwinkel. Gleichzeitig werden die erhebliche intraindividuellen Spannbreite der

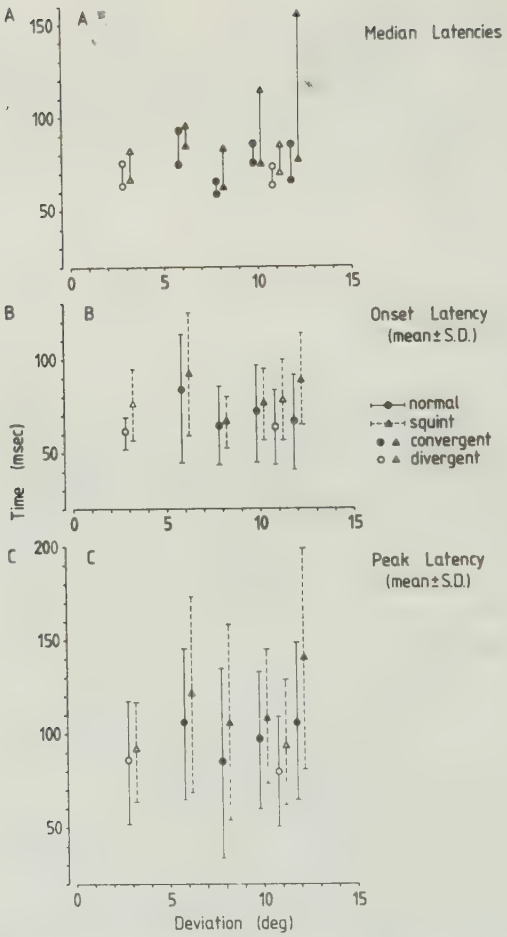


Abb. 4.9: Darstellung der Antwortlatenzen in Abhängigkeit des gemessenen Schielwinkels. Auf der Abszisse ist die Nettodeviation in horizontaler Richtung in Winkelgrad angegeben. Auf der Ordinate ist die Latenz aufgetragen, die seit dem Reizbeginn verstrichen ist. Konvergente Schielwinkel sind durch ausgefüllte und divergente Winkel durch offene Symbole gekennzeichnet.
a) Medianwerte der Onset-Latenzen und Peak-Latenzen für das nicht-schielende (normal) (o) und schielende (squinting) Auge (Δ), die durch eine Senkrechte verbunden sind.
b) Darstellung der arithmetischen Mittelwerte für die Onset-Latenz inklusive der Standardabweichung. o = nicht-schielend; Δ = schielend.
c) Arithmetische Mittelwerte der Peak-Latenzen.

Antwortlatenzen durch die Standardabweichungen verdeutlicht, so daß keine signifikanten interindividuellen Unterschiede zwischen den einzelnen Katzen bestanden (Tab. 4.4).

Diese arithmetischen Mittelwerte zeigten im interokulären Vergleich wie die Medianwerte verlängerte Latenzen für das operierte Auge. Die statistisch nicht einwandfreien Gesamtbetrachtung der Mittelwerte ergibt für alle Katzen eine Verlängerung der Onset-Latenz um 11,5 ms von 69,4 ms des nicht-schielenden Auges auf 80,9 ms des schielenden. Die Differenz der Laufzeiten bis zum Antwortgipfel (Peak-Latenzen) zwischen dem nicht-schielenden (95,0 ms) und dem schielenden Auge (111,9 ms) beträgt 16,9 ms. Um die Zunahme der Standardabweichung durch die höheren Absolutwerte der Peak-Latenzen kann man zusätzlich die relativen Standardabweichungen der Latenzdaten angegeben. Für die Onset-Latenz liegt die relative Standardabweichung bei 30% bzw. 35%, während sie bei den Peak-Latenzen 42% beträgt. Dies ist ein Hinweis auf die Empfindlichkeit der Standardabweichung , wenn lange Latenzen in der Grundgesamtheit vorhanden sind. Entsprechend lagen die Standardabweichungen der Onset-Peak-Differenz um 100% des Mittelwertes (nicht-schielend: 25,6 ms ± 24,5 ms; schielend: 30,8 ms ± 33,8 ms).

4.3.2 Antwortlatenzen der Neurone

4.3.2.1 Gesamtdarstellung der Antwortlatenzen

Addiert man die Latenzzeiten für die Zellantworten bei einer Standardluminanz von 1 cd/m^2 in einer Gesamtgraphik, so ergeben sich folgende Verteilungen (Abb. 4.10):

Der Medianwert der Initiallatenzen (Onset-Latenzen)

Standard Luminanz	Onset-Latenz normal mean ± SD	Me	Onset-Latenz squint mean ± SD	Me	Peak-Latenz normal mean ± SD	Me	Peak-Latenz squint mean ± SD	Me	Onset-Peak-Differenz normal mean ± SD	Me	Onset-Peak-Differenz squint mean ± SD	Me	Anzahl der Antworten normal	squint
SQU 1	66.9±25.2	65	89.0±24.9	77	106.6±41.2	85	140.0±58.6	155	39.7±32.2	30	51.1±52.0	30	27	13
SQU 2	63.7±19.0	63	78.1±21.9	70	79.0±28.7	73	95.6±33.0	85	15.1±14.0	10	15.6±14.5	10	23	16
SQU 3	71.9±26.9	75	76.2±19.2	75	96.6±37.4	85	109.8±36.3	115	24.9±16.3	20	33.6±23.6	30	15	22
SQU 4	63.9±21.1	59	66.2±14.7	63	84.0±51.5	65	106.1±52.5	82	20.9±30.9	10	39.8±43.1	11	7	17
SQU 5	84.1±29.5	75	92.7±33.9	85	105.5±40.2	93	121.3±54.6	95	21.4±13.8	20	28.6±32.9	10	19	29
SQU 6	60.2± 8.6	63	76.7±19.6	67	85.2±32.4	75	91.2±25.5	81	23.9±29.0	16	15.4± 5.9	16	9	11
Total	69.4±24.5	65	80.9±26.2	75	95.0±39.7	85	111.9±47.5	95	25.6±24.5	15	30.8±33.6	15	100	108

Tab.4.4: Darstellung der arithmetischen Mittelwerte (mean) mit Standardabweichungen (SD) und Medianwerte (ME) für die Einzeltiere bei Standardluminanz 1,0 cd/m^2 (C= 0,82). Dabei wird zwischen Onset-Latenz, Peak-Latenz und Onset-Peak-Latenz für das nicht-schielende (normal) und schielende (squint) Auge unterschieden. Die absolute Anzahl der quantitativ bestimmten Antwortlatenzen für jedes Auge wird in den letzten zwei Spalten angegeben. In der letzten Reihe sind die Mittelwerte und Medianwerte für alle Tiere gemeinsam angegeben.

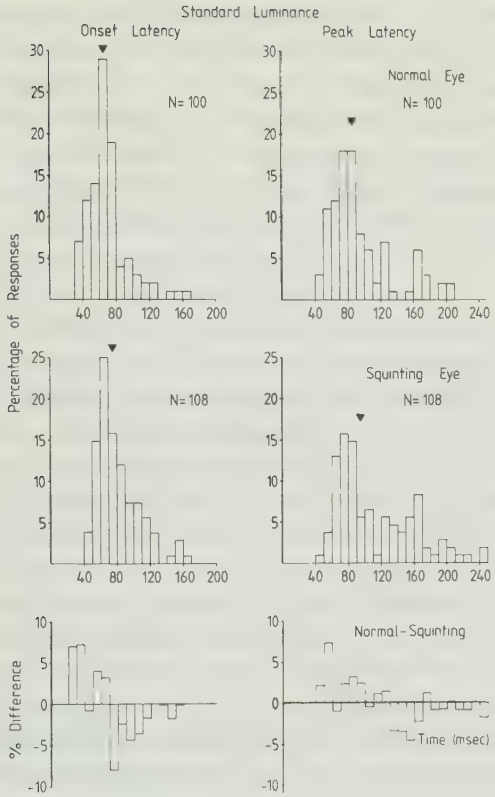


Abb. 4.10: Darstellung der Antwortlatenzen von Neuronen der Area 17 auf geblitzte Reize bei einer Standardluminanz von 1 cd/m^2. Die Anzahl der Antworten ist prozentual von der Grundgesamtheit N in die Diagramme eingezeichnet (Ordinate). Die Latenzzeit ist in 10 ms Klassen auf der Abszisse eingezeichnet.
Obere Reihe: Onset-Latenzen (links, Medianwert: 65 ms) und Peaklatenzen (rechts, M= 85 ms) von 100 exzitatorischen Antworten aus 77 Neuronen, die vom nicht-schielenden (normal) Auge durch geblitzte Reize erregt wurden.
Mittlere Reihe: Onset-Latenzen (links, M = 75 ms) und Peak-Latenzen (rechts, M= 95 ms) von 108 exzitatorischen Antworten aus 86 Neuronen, die vom schielenden (squinting) Auge durch geblitzte Reize erregt wurden.
Untere Reihe: Darstellung der prozentualen Differenz in den einzelnen Latenzklassen zwischen den Antworten vom nicht-schielenden und schielenden Auge.

beträgt nach Reizung des nicht-schielenden Auges 65 ms und 75 ms bei Stimulation des schielenden Auges. Um die Verlängerung der Onset-Latenzen ($p < 0,001$; $X^2 = 13,0$; $df = 2$) von Neuronen, die vom schielenden Auge erregt werden, im interokulären Vergleich zu verdeutlichen, wurde zusätzlich eine Differenz zwischen beiden Verteilungen berechnet und in Abb. 4.10 c) dargestellt.

Zur Prüfung der Frage, ob vor allem kurze oder lange Antwort-Latenzen verlängert wurden, wurde die gesamte Latenzverteilung des schielenden Auges um 10 ms nach vorne versetzt, um die Differenz der Medianwerte auszugleichen. Dabei sank der vorher signifikant erhöhte Anteil ($p < 0,01$; $X^2 = 10,616$; $df = 1$) der Antwortlatenzen über 80 ms von 41,0% auf 28,7% gegenüber 19,0% des nicht-schielenden Auges ab und unterschied sich dann im interokulären Vergleich nicht mehr signifikant ($p > 0,1$; $X^2 = 2,172$; $df = 1$). Antwortlatenzen kürzer als 60 ms waren in 33,0% über das nicht-schielende und in 18,5% über Reizung des schielenden Auges zu erhalten. Der Unterschied war signifikant ($p < 0,05$; $X^2 = 4,997$; $df = 1$). Nach der Medianangleichung stieg der Anteil dieser kurzen Antwortlatenzen nach Reizung des schielenden Auges auf 41% ($p > 0,2$; $X^2 = 1,315$; $df = 1$). Die Antwortlatenzverlängerung der Initialerregung traf also sowohl schnell als auch langsam erregbare Neurone.

Die Laufzeiten bis zum Antwortgipfel (Peak-Latenzen) haben einen Medianwert von 85 ms für das nicht-schielende und 95 ms für das schielende Auge. Der Unterschied der Verteilungen ist ebenfalls hoch signifikant ($p < 0,01$; $X^2 = 9,478$ $df = 2$). 33,3% der Peak-Latenzen nach Reizung des schielenden Auges waren länger als 130 ms und damit signifikant gegenüber solch langen Latenzen des nicht-schielenden Auges (15,0%) vermehrt ($p < 0,01$; $X^2 = 8,465$; $df = 1$). Der stärkere Zuwachs dieser Latenzklasse wird dadurch belegt, daß sogar nach der Verschiebung um 10 ms

nach vorne der Anteil der Antwortlatenzen, die länger als 130 ms waren, noch immer mit 28,7% signifikant ($p < 0,05$; $X^2 = 4,893$; $df = 1$) erhöht blieb. Peak-Latenzen kürzer als 70 ms waren in 26% der Antworten bei Reizung des nicht-schielenden und in 17,6% vom schielenden Auge zu erhalten ($p > 0,1$; $X^2 = 1,697$; $df = 1$). Nach der Medianangleichung stieg der Anteil auf 33,3% und war nicht mehr signifikant verschieden ($p > 0,3$; $X^2 = 1,007$; $df = 1$).

Die Initial- und Gipfellatenzen auf Anschalten eines Reizes (On-Reiz) vom nicht-schielenden Auge (Medianwert 65 ms) und vom schielenden Auge (Medianwert 75 ms) sind im Vergleich zu den Latenzen auf Abschalten eines Reizes (Off-Reiz) mit einem Medianwert von 63 ms bzw. 75 ms nicht verschieden. Die absolute Zahl der auf On-Reize reagierenden Neurone (52 bzw. 63) ist jedoch von beiden Augen aus gegenüber den Off-Reizen (48 bzw. 45) nicht signifikant erhöht (nicht-schielend: $p > 0,7$; $X^2 = 0,02$; $df = 1$; schielend: $p > 0,2$; $X^2 = 1,193$; $df = 1$).

Aus dem Vergleich der Medianwerte von Onset- und Peak-Latenzen läßt sich insgesamt eine Onset-Peak-Differenz von 20 ms für die Antworten von beiden Augen errechnen. Dieser fehlende Unterschied zwischen den beiden Augen ist auch erkennbar, wenn die Onset-Peak-Differenz für jede Zellantwort getrennt aufgetragen wird (Abb. 4.11). Durch die extreme Streuung zwischen 2 und 170 ms dieses Parameters (s. 4.3.1.2) wird eine mögliche Differenz zwischen den Augen überlagert und es läßt sich kein signifikanter Unterschied ($p < 0,3$; $X^2 = 2,597$; $df = 2$) mehr feststellen (Medianwert für beide Augen 15 ms). Der Anteil der Onset-Peak-Differenzen nach Reizung des schielenden Auges, der größer als 40 ms war, war zwar auf 29,6% gegenüber 21% (nicht-schielend) erhöht, aber nicht signifikant ($p < 0,3$; $X^2 = 1,607$; $df = 1$). Es unterschieden sich auch die arithmetischen Mittelwerte (25,6 ± 24,5 ms) des nicht-schielenden und des schie-

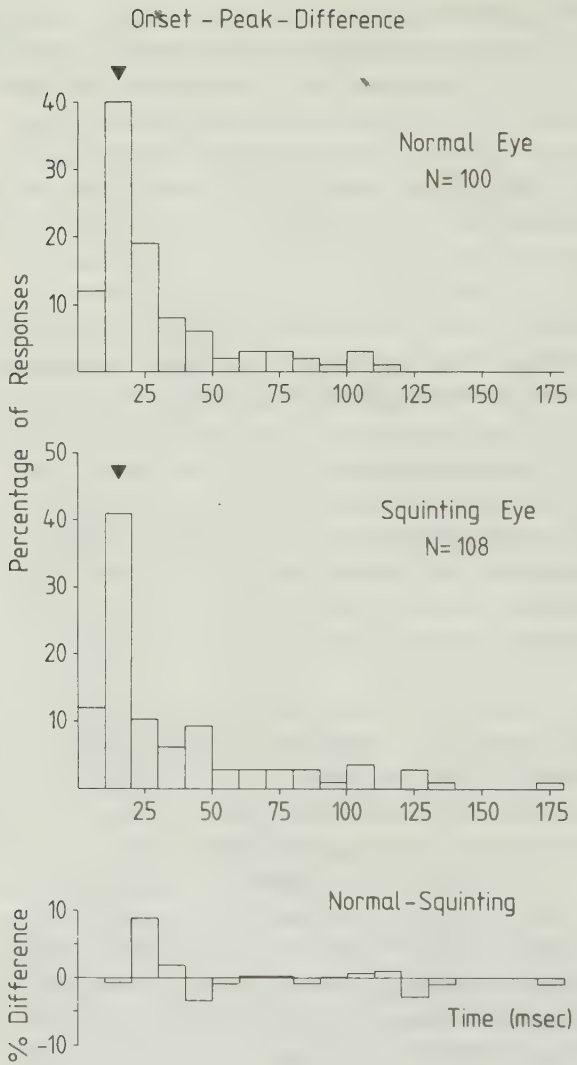


Abb. 4.11: Darstellung der Onset-Peak-Differenzen der Antwortlatenzen auf geblitzte Reizung des nicht-schielenden (normal) Auges (oben) und des deviierenden Auges (Mitte). Zur Verdeutlichung ist die prozentuale Differenz zwischen den Antworten vom nicht-schielenden und schielenden Auge angegeben (unten).

lenden Auges (30,8 ± 33,6 ms) um 5,2 ms. Die hohe Standardabweichung verdeutlicht jedoch die starke Streuung der einzelnen Werte.

Zusammenfassend waren sowohl die Initiallatenzen als auch die Gipfellatenzen im interokulären Vergleich hoch signifikant jeweils um 10 ms im Medianwert verlängert. Die langen Peak-Latenzen waren dabei besonders betroffen.

4.3.2.2 Latenzverteilung bei Aufzeichnung nur der jeweils kürzesten Laufzeit

Ein Vergleich mit der Latenzverteilung, bei der jeweils nur die schnellste On- beziehungsweise Off-Antwort einer Zelle (N (nicht-schielend) = 77; N (schielend) = 86)) zugrunde gelegt wird, zeigt, daß selektiv Zellantworten mit langen Latenzen (> 120 ms) in dieser Darstellung fehlen (s. Abb. 4.12.). Die Antworten von beiden Augen sind jedoch im gleichen Maße betroffen. Der signifikante Unterschied zwischen dem nicht-schielenden und schielenden Auge bleibt bestehen, auch wenn die Medianwerte der Initiallatenzen ($p < 0{,}001$; $X^2 = 22{,}6$ $df = 2$) unverändert bleiben und die Gipfellaufzeiten ($p < 0{,}05$; $X^2 = 7{,}3$; $df = 2$) von beiden Augen um 10 ms geringer werden.

4.3.2.3 Unterschiede zwischen monokulären und binokulären Zellen

Wenn auch die Anzahl der binokulären Neurone auf 27% der visuell reagierenden Neurone reduziert war, so ist doch dieser Anteil von Zellen nicht zu vernachlässigen. Interessant war deshalb die Frage, ob sich die Antwortlatenzen monokulärer und binokulärer Neurone unterschieden. In Abb. 4.13 sind deshalb die Onset- bzw. Peak-

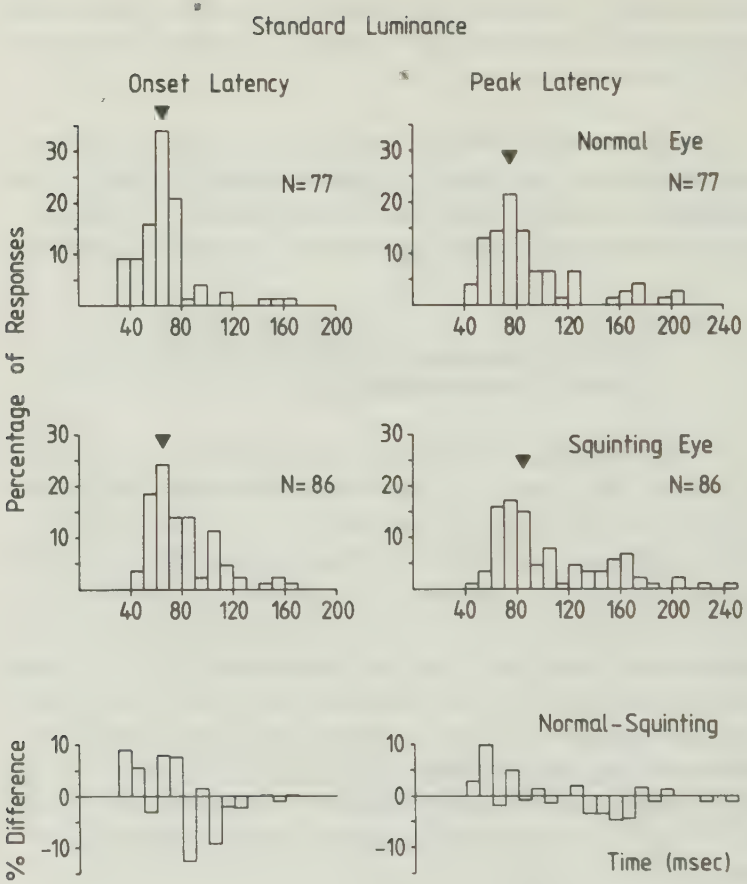


Abb. 4.12: Onset- und Peak-Latenzen der jeweils schnellsten Antwort eines einzelnen Neurons der Area 17 bei On- oder Off- Reizung des nicht-schielenden (normal) Auges (obere Reihe) oder des schielenden (squinting) Auges (mittlere Reihe). In der unteren Reihe ist die prozentuale Differenz in den einzelnen Latenzklassen für die Onset- und Peak-Latenz für die Antworten vom nicht-schielenden und schielenden Auge eingezeichnet.

Latenzen getrennt danach aufgetragen, ob die betreffenden Zellen monokulär (OD 1: nicht-schielend oder OD 5: schielend) oder binokulär (OD 2 - 4) getrieben wurden.

Die Onset-Latenzverteilung von Neuronen des nicht-schielenden Auges zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,8$; $X^2 = 0,005$; $df = 2$) zwischen den monokulär ($N = 58$) und binokulär ($N = 42$) reizbaren Neuronen. Der Medianwert von 69 ms der binokulären Klassen übertrifft jedoch den der Zellantworten aus der monokulären Klasse (Medianwert 65 ms) um 4 ms. Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch zwischen den Verteilungen der Initiallatenzen monokulärer ($N = 65$) und binokulärer ($N = 43$) Neurone, die vom schielenden Auge aus erregbar waren ($p < 0,05$; $X^2 = 6,528$; $df = 2$) (Abb. 4.13). Der Medianwert der Antworten in der okulären Dominanzklasse 5 liegt bei 70 ms und in den Klassen 2 - 4 bei 77 ms. Insgesamt erscheint die Verteilung der Initiallatenzen binokulärer Neurone um 10 ms zeitlich nach hinten versetzt ohne die Betonung einer zeitlichen Klasse von Latenzantworten.

Ähnliche Unterschiede zeigt die Betrachtung der Laufzeiten bis zum Antwortgipfel (Peak-Latenzen). Während die Verteilung der Antwortlatenzen ($p > 0,2$; $X^2 = 2,05$; $df = 2$) der monokulär (Medianwert 80 ms) vom normalen Auge getriebenen Zellen zu den binokulären ($M = 90$ms) nicht signifikant verschoben sind, zeigt das deviierende Auge eine signifikant verschiedene Gipfellatenzverteilung ($p < 0,05$; $X^2 = 9,746$ $df = 2$) und eine Verlängerung der Medianwerte von 85 ms auf 105 ms in den okulären Dominanzklassen 2 - 4. Die letztgenannte Gruppe von Neuronen beinhaltet die längsten Latenzzeiten überhaupt. Knapp 30% der binokulären Neurone (12 von 43 Zellen), die vom schielenden Auge angetrieben werden, zeigen eine Gipfellatenz von mehr als 160 ms. Bei monokulären Neuronen betrug dieser Anteil 12%.

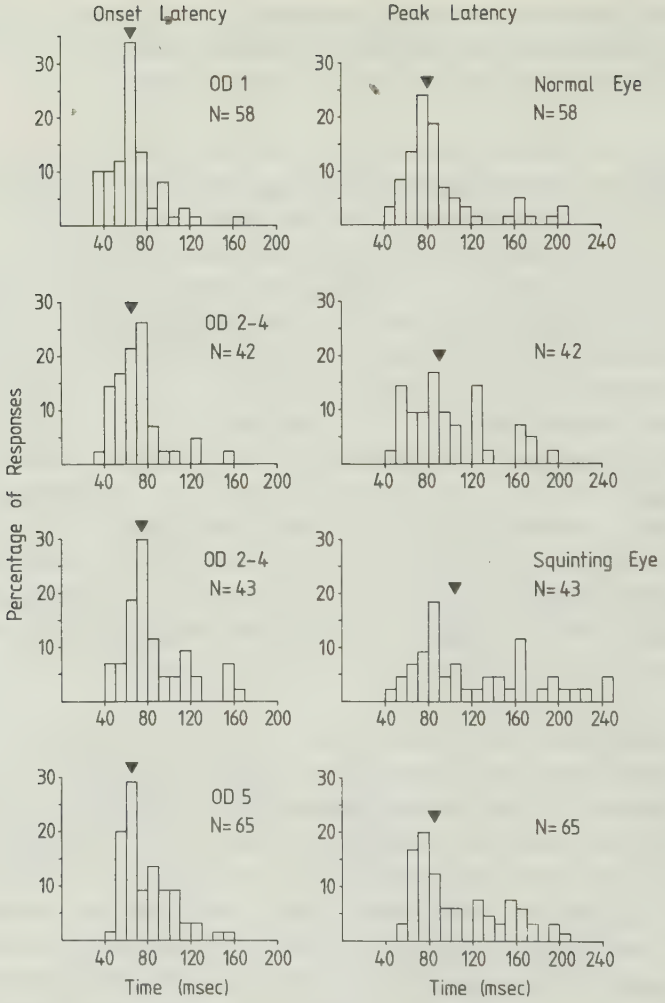


Abb. 4.13: Onset- und Peaklatenzen der Antworten von monokulären (OD 1, N= 58) und binokulären Neuronen (OD 2-4, N= 42) auf geblitzte Reize, die dem nicht-schielendem (normal) Auge angeboten wurden (1. und 2. Reihe). Vergleich mit den Onset- und Peaklatenzen der Antworten von monokulären (OD 5, N= 65) und binokulären Neurone (OD 2-4, N= 43) auf geblitzte Reize, die dem schielenden (squinting) Auge angeboten wurden (3. und 4. Reihe).

Zusammenfassend ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Antwortlatenzen monokulär und binokulär angetriebener Neurone nur vom schielenden Auge festzustellen. Die Laufzeiten der binokulären Zellen sind jedoch vom unoperierten Auge um 4 ms bzw. 10 ms und vom operierten Auge um 7 ms bzw. 20 ms verlängert.

Insgesamt konnten bei 21 binokulären Zellen mindestens ein PSTH auf geblitzte Reize mit Standardluminanz für beide Augen erstellt werden. Bei zwölf Neuronen wurde dies mit einer Luminanz von 3,5 cd/m^2 durchgeführt (s. 4.3.4). Da es sich um einen Vergleich zweier Antwortlatenzen von einer Neuron handelte, ist es möglich, die Antworten bei beiden Luminanzstufen in eine gemeinsame Graphik (Abb. 4.14) aufzunehmen, deren Abszisse die Zeit darstellt. Die drei verschiedenen Okularitätsklassen sind getrennt untereinander aufgeführt. Die mittlere Latenzen für beide Augen in der jeweiligen okulären Dominanzgruppe sind ebenfalls angegeben. In diesem Falle ist die Darstellung des Medianwertes aufgrund der Darstellung der individuellen Initial- und Gipfellatenz wenig sinnvoll. Deutlich treten die kürzeren Onset- und Peak-Latenzen der vom nicht-schielenden Auge erregten Neurone (26 von 33 Latenzpaaren; 83%) hervor, die nur in der okulären Dominanzklasse 4 nicht bestehen. Doch selbst in dieser Klasse wurden sechs von dreizehn Antworten früher über das unoperierte Auge ausgelöst, während in der okulären Dominanzklasse 2 keine einzige Antwort früher vom schielenden Auge ausgelöst wurde. Insgesamt berechnen sich die Mittelwerte der Initiallatenzen von 75 ms bzw. 85 ms und Gipfellatenzen von 105 ms bzw. 120 ms für die Antworten der Zellen, die vom nicht-schielenden Auge bzw. vom schielenden Auge erregt werden.

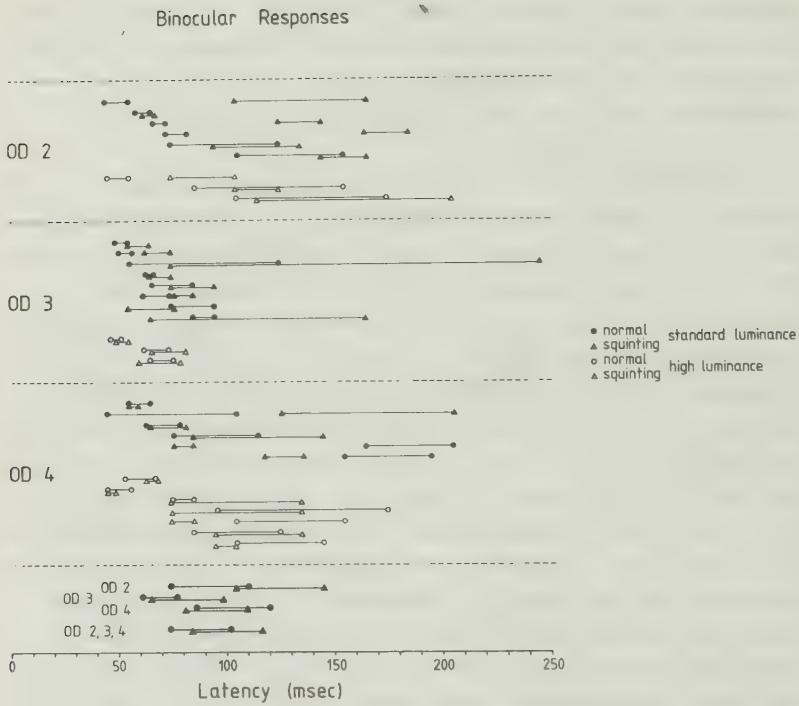


Abb. 4.14: Individuelle Onset- und Peak-Latenzen der binokulären Neurone (OD 2, 3 und 4) bei Reizung des nicht-schielenden (normal) Auges (○——○) und des schielenden (squinting) Auges (△——△) mit der Standard-Reizleuchtdichte 1 cd/m^2 (dunkle Symbole) und hoher Reizleuchtdichte 3,5 cd/m^2 (helle Symbole). Im unteren Teil sind die mittleren Onset- und Peaklatenzen für die Neurone jeder einzelnen okulären Dominanzklasse und für alle binokulären Neurone gemeinsam (OD 2-4) angegeben.

4.3.3 Latenzbeeinflußung durch die Lokalisation der Neurone

4.3.3.1 Hemisphärenlokalisation und Orientierungspräferenz

Einen Unterschied zwischen den Verteilungen der Antwortlatenzen in der kontra-, bzw. ipsilateralen Hemisphäre im Bezug auf das operierte Auge existierte nicht. Die Medianwerte zeigten ebenso wenig einen Unterschied wie die allgemeine Form der Latenzverteilung an sich. Die Latenzverteilung war unabhängig von der Vorzugsorientierung, die in die beiden Klassen horizontal und vertikal unterteilt war. Dies galt sowohl für die beiden divergent als auch für die vier konvergent schielenden Tiere.

4.3.3.2 Laminäre Unterschiede der Latenzantworten

In den extragranulären Schichten (Laminae 2/3 und 5/6) konnten 51 Antworten des nicht-schielenden und 55 Antworten des schielenden Auges auf geblitzte Reize ausgewertet werden. Die Antwortlatenzen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den supra- und infragranulären Hauptschichten ($p > 0,3$; $X^2 = 0,504$; $df = 1$).

a) Onset-Latenzen

In der Abb. 4.15 sind die Onset-Latenzen der Zellantworten in diesen Schichten mit dem Medianwert (65ms) des nicht-schielenden Auges und des schielenden Auges (Medianwert 75 ms) dargestellt. Die beiden Latenzverteilungen zwischen den Augen unterschieden sich hoch signifikant ($p < 0,01$; $X^2 = 11,87$; $df = 3$). Der Anteil der Zellantworten mit einer längeren Latenz als 80 ms beträgt bei vom nicht-schielenden Auge gereizten Zellen 18% und ist bei vom schielenden Auge gereizten Zellen auf 43% er-

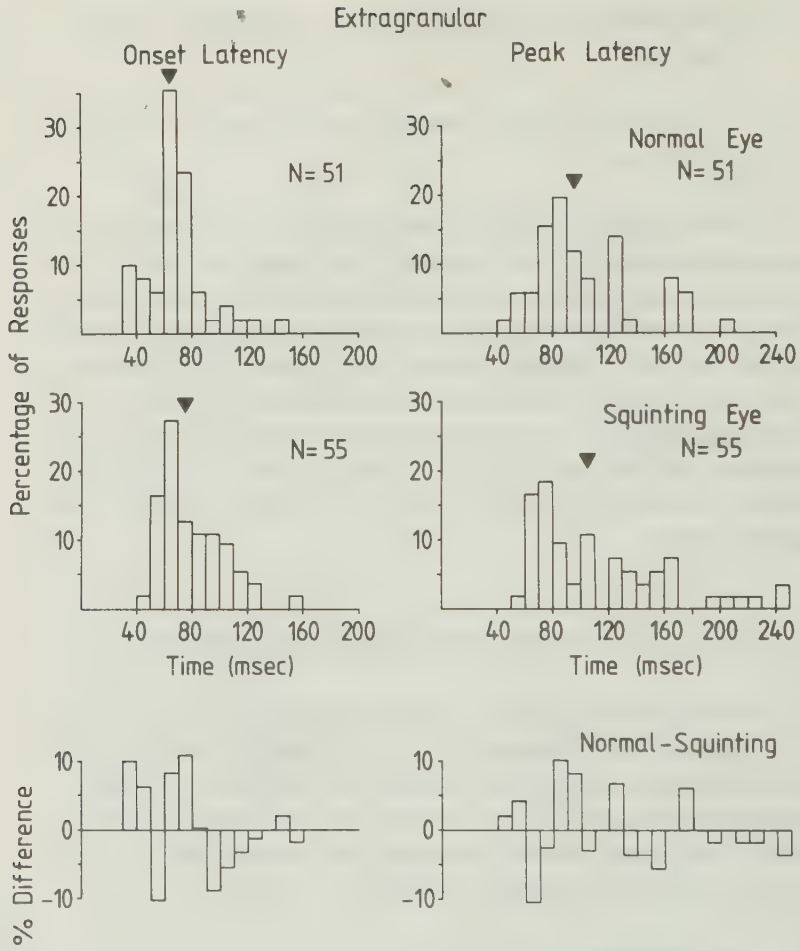


Abb. 4.15: Onset- und Peak-Latenzen der Antworten von Neuronen der extragranulären Hauptschichten auf geblitzte Reize, die dem nicht-schielenden (normal) Auge (N = 51; obere Reihe) und dem schielenden (squinting) Auge (N = 55; mittlere Reihe) angeboten wurden. Die untere Reihe zeigt die prozentuale Differenz in den einzelnen Latenzklassen für die Onset- und Peak-Latenzen für die Antworten vom nicht-schielenden und schielenden Auge.

höht.

Die Abb. 4.16 zeigt die Verteilung der Onset-Latenzen der Zellantworten in der granulären Hauptschicht. Es konnten 25 Antworten des nicht-schielenden Auges mit einem Medianwert von 65 ms und 29 Antworten des schielenden Auges mit einem Medianwert von 75 ms gewonnen werden. Trotz dieser Vergrößerung des Medianwertes um 10 ms sind die Verteilungen nicht signifikant ($p < 0,2$; $X^2 = 4,529$; $df = 2$) verschieden, zumal der Anteil der Antworten mit Onset-Latenzen über 80 ms nur einen geringen Anstieg von 24% bei Reizung des nicht-schielenden Auges auf 34% bei Stimulation des schielenden Auges zeigt.

b) Peak-Latenzen

Die Peak-Latenzen verlängerten sich in den extragranulären Kortexschichten von einem Medianwert für Antworten bei Reizung des nicht-operierten Auges von 95 ms auf 105 ms für das schielende Auge. Die Gesamtdarstellung der Laufzeiten bis zum Aktivitätsgipfel der Zellantworten ergab weder granulär ($p < 0,3$; $X^2 = 3,167$; $df = 2$) noch extragranulär ($p < 0,2$; $X^2 = 4,765$; $df = 2$) einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Augen (Abb. 4.15 und 4.16). Die Gipfellatenzen in der granulären Schicht lagen erwartungsgemäß niedriger (Medianwert des nicht-schielenden Auges 75 ms im Gegensatz zu 95 ms für das schielende Auge).

4.3.4 Kontrastabhängige Latenzunterschiede

4.3.4.1 Vergleich zwischen Standardluminanz und hoher Leuchtdichte

Bei zwei Katzen (SQU 2 und SQU 6) wurde zusätzlich zur Standardluminanz 1 cd/m^2 ($C = 0,82$) das Antwortverhalten kortikaler Neurone bei einer Luminanz von

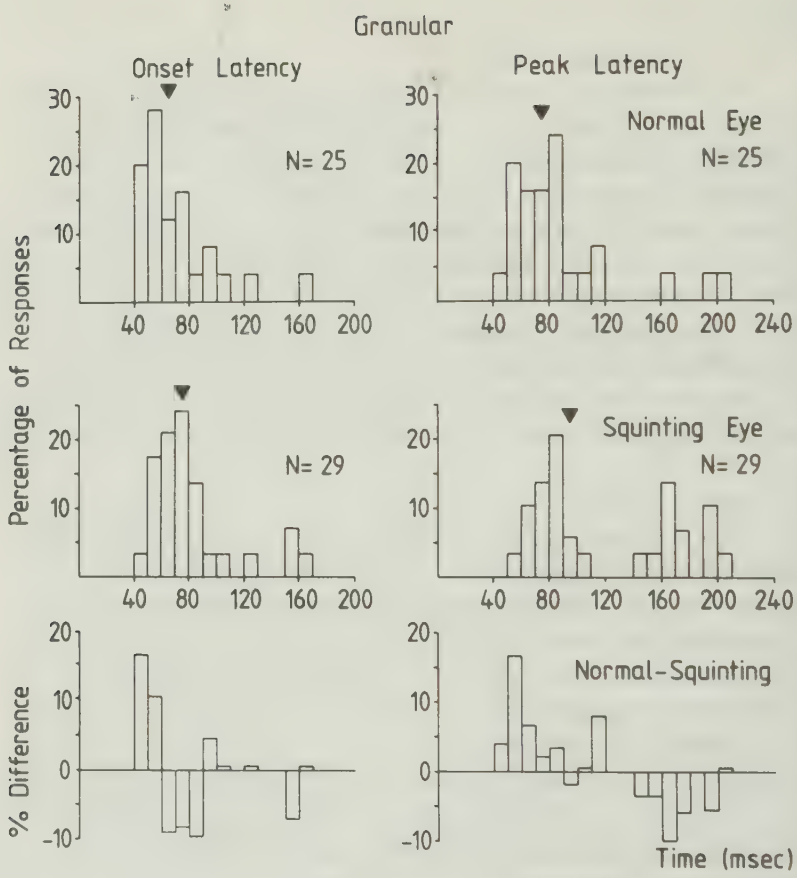


Abb. 4.16: Onset- und Peak-Latenzen der Antworten von Neuronen aus der granulären Schicht auf geblitzte Reize, die dem nicht-schielenden (normal) Auge (N= 25; obere Reihe) und dem schielenden (squinting) Auge (N= 29; mittlere Reihe) angeboten wurden. Die untere Reihe zeigt die prozentuale Differenz in den einzelnen Latenzklassen.

3,5 cd/m^2 (C = 0.93) systematisch untersucht. Es können zwei Gruppen von Neuronen unterschieden werden:

1) Nervenzellen, die auf normalen und auf hohen Kontrast mit einer Erregung antworteten.

2) Zellen, die nur auf hohen Kontrast antworteten oder nur mit hohem Kontrast aus versuchstechnischen Gründen untersucht wurden.

Nur die erstgenannte Gruppe konnte in ihrer Gesamtheit und individuell in beiden Kontraststufen verglichen werden. 32 Antworten waren über das normale Auge auf On- oder Off-Reizung zu erhalten, 27 vom schielenden.

In Abb. 4.17 sind die Initiallatenzen der Zellantworten zwischen Standardleuchtdichte (Abszisse) und hoher Leuchtdichte (Ordinate) miteinander verglichen. Für Punkte auf der Diagonale mit der Steigung 1 ist die Latenz von der Leuchtdichte unabhängig reproduzierbar. Sowohl die Antworten vom schielenden als auch nicht-schielenden Auge liegen zum überwiegenden Teil unterhalb der Geraden. Eine Kontrasterhöhung hat also eine Laufzeitverkürzung von beiden Augen zur Folge, auch wenn die Einzelwertstreuung für das schielende Auge erhöht scheint.

Zur Gesamtdarstellung der Latenzverteilungen können die einzelnen Antworten beider Tiere und aller okulären Dominanzklassen in Abb. 4.18 vereinigt werden, da die Latenzwerte von diesen Parametern unabhängig sind. Insgesamt wird eine Verkürzung um 14 ms des Medianwertes für die Initiallatenz auf 49 ms (N = 32) im Vergleich zu 63 ms bei Standardleuchtdichte durch die Luminanzsteigerung erreicht. Die Latenzzeit der Neurone (N = 27), die vom schielenden Auge erregt wurden, nimmt von einem Medianwert von 67 ms auf einen Wert von 55 ms ab. Diese Unterschiede in der Latenzverteilung sind signifikant für

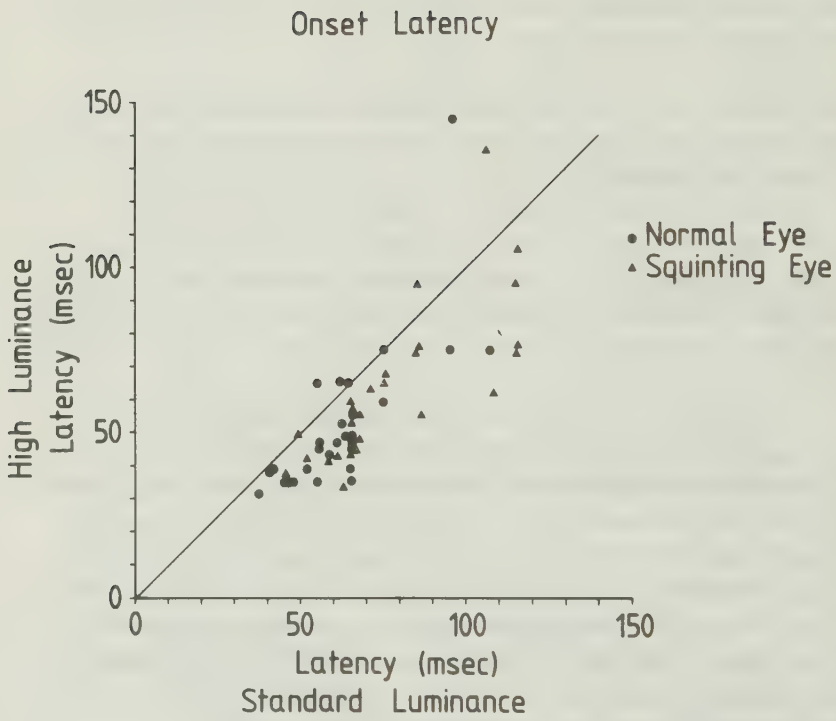


Abb. 4.17: Korrelation der Onset-Latenzen der individuellen Antworten bei Reizung des nicht-schielenden (normal) Auges (● ; N= 32) und des schielenden (squinting) Auges (▲; N= 27) mit einer Reizleuchtdichte von 1 cd/m^2 (Standard Luminance; Abszisse) und 3,5 cd/m^2 (High Luminance; Ordinate).

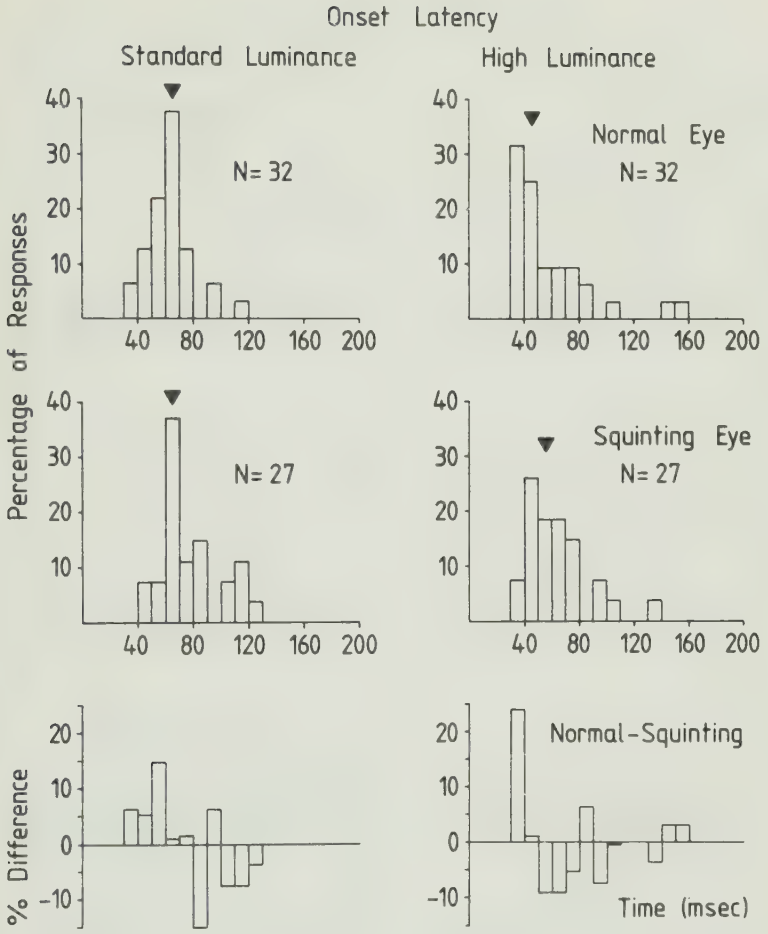


Abb. 4.18 a: Onset-Latenzen auf Blitz-Reizung des nicht-schielenden (normal) Auges (N = 32; obere Reihe) und des schielenden (squinting) Auges (N = 27, untere Reihe) mit Standardreizleuchtdichte (Standard Luminance) 1 cd/m^2 (linke Spalte) und hoher Reizleuchtdichte (High Luminance) 3,5 cd/m^2 (rechte Spalte).

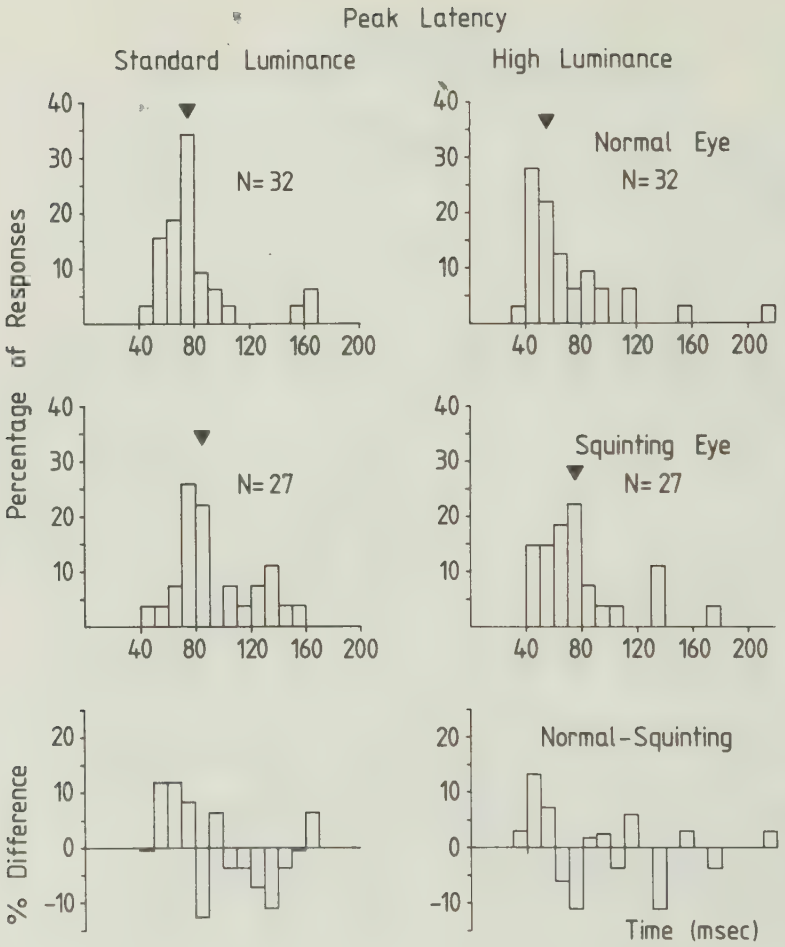


Abb. 4.18 b: Peak-Latenzen auf Blitz-Reizung des nicht-schielenden (normal) Auges (N = 32; obere Reihe) und des schielenden (squinting) Auges (N = 27, untere Reihe) mit Standardreizleuchtdichte (Standard Luminance) 1 cd/m^2 (linke Spalte) und hoher Reizleuchtdichte (High Luminnance) 3,5 cd/m^2 (rechte Spalte).

die Antworten des nicht-schielenden Auges ($p < 0,001$; $X^2 = 12,87$; $df = 2$), aber nicht signifikant für die des schielenden Auges ($p < 0,1$; $X^2 = 5,82$; $df = 2$). Ähnliches fällt in Abb. 4.18 b) auf ,in die die Laufzeiten bis zum Antwortgipfel der Aktivität eingezeichnet sind. Die Laufzeit bis zum Antwortgipfel vom nicht-schielenden Auge verkürzt sich im Medianwert um 18 ms von 75 ms auf 57 ms. Die Gipfellatenz der vom operierten Auge getriebenen Neurone nimmt von 85 ms um 10ms auf 75 ms ab. Die Latenzverteilungen sind signifikant verschieden (nicht-schielend: $p < 0,02$; $X^2 = 8,92$; $df = 2$; und schielend: $p < 0,05$; $X^2 = 7,16$; $df = 2$).

Der Medianwert der Differenz zwischen Onset- und Peak-Latenz nimmt von 12 ms auf 8 ms bei hohem Kontrast für das normale Auge (N = 32) ab. Reizung des schielenden Auge (N = 27) jedoch führt zu einer Zunahme dieser Differenz von 18 ms auf 20 ms. Die Medianwerte der Onset-Peak-Differenz der einzelnen Antworten blieben jedoch für beide Augen konstant (nicht-schielend: 10 ms; schielend: 13 ms).

Zusammenfassend verkürzen sich bei zunehmendem Kontrast die Laufzeiten nach Reizung des nicht-schielenden Auges stärker bei Reizung des schielenden Auge.

4.3.4.2 Latenzunterschiede im skotopischen Bereich

Neben den bereits dargestellten Messungen bei einer Leuchtdichte von 3,5 cd/m^2 mit einer Hintergrundluminanz von 0,12 cd/m^2 wurden auch vereinzelt Messungen mit Luminanzreihen von 1 cd/m^2, 0,5 cd/m^2 und 0,25 cd/m^2 durchgeführt. Die Hintergrundleuchtdichte in Nähe des Reizes sank durch die verminderte Streustrahlung von 0,1 cd/m^2 über 0,08 cd/m^2 auf 0,06 cd/m^2, sodaß die Kontraststufen C: 0,82; 0,74 und 0,61 betrugen.

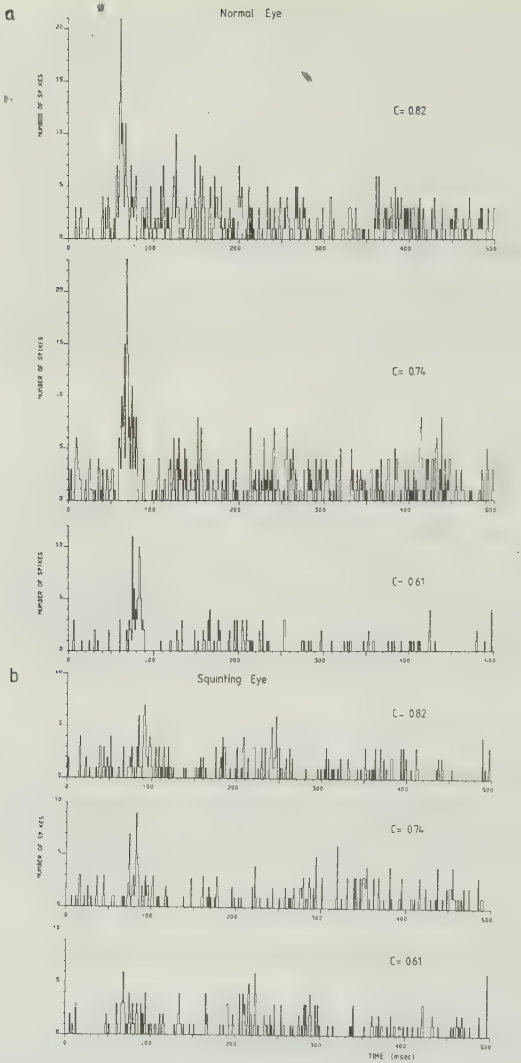


Abb. 4.19: Antwort eines Neurons auf Reizung des nicht-schielenden (normal) (a) und des schielenden (squinting) Auges (b) mit geblitzten Reizen unterschiedlicher Reiz-leuchtdichte (oben: 1 cd/m^2, Mitte: 0,5 cd/m^2, unten: 0,25 cd/m^2) und Kontrast (oben: C = 0,82; Mitte: C = 0,74; unten: C = 0,61).

In Abb. 4.19 ist das Antwortverhalten des Neurons (SQU 3, Tr. 1; 24) während der ersten 500 ms in der On-Phase bei abnehmender Reizleuchtdichte aufgezeichnet. Die Antwortcharakteristik auf Reizung des normalen Auges (Abb. 4.19 a) ist derjenigen des schielenden Auges (Abb. 4.19 b) gegenübergestellt. Die kürzere Latenz, sowohl initial als auch im Antwortgipfel wird für das nicht-schielende Auge in allen Kontraststufen deutlich, obwohl das Neuron mit bewegten Balkenreizen der okulären Dominanzklasse 3 zugeordnet wurde. Eine Abnahme der Erregungsentladungsdichte und damit der Gipfelhöhe ist neben der Verlängerung der Latenzen für beide Augen im gleichen Maße zu beobachten, wenn die Reizleuchtdichte in skotopische Bereiche sinkt.

4.3.4.3 Antwortlatenzen bei hohem Kontrast im Vergleich mit Daten von Normaltieren

Vergleicht man die Antwortlatenzen nur bei hohem Kontrast miteinander, so kann die unter 4.3.4.1 als zweite genannte Gruppe von Neuronen hinzugezogen werden. Die absolute Anzahl der neuronalen Antworten erhöht sich damit auf N = 50 für Reizung des nicht-schielenden und N = 48 für Reizung des schielenden Auges. Abb. 4.20 zeigt eine signifikant verschiedene Verteilung der Initiallatenzen für Zellen, ($p < 0,02$; $X^2 = 11,25$; $df = 3$) die vom nicht-schielenden Auge erregt werden (Median: 63 ms), und solche, die vom schielenden Auge (M 75 ms) getrieben werden. Für die Gipfellatenzen war der Unterschied ebenfalls signifikant ($p < 0,05$ $X^2 = 6,19$; $df = 2$) mit Medianwerten von 70 ms (nicht-schielend) im Gegensatz zu 85 ms (schielend).

Es kann aber zusätzlich ein Vergleich mit den Meßdaten von W. Schrader (1986) durchgeführt werden, der die exzitatorischen Antwortlatenzen bei Normaltieren (N = 7)

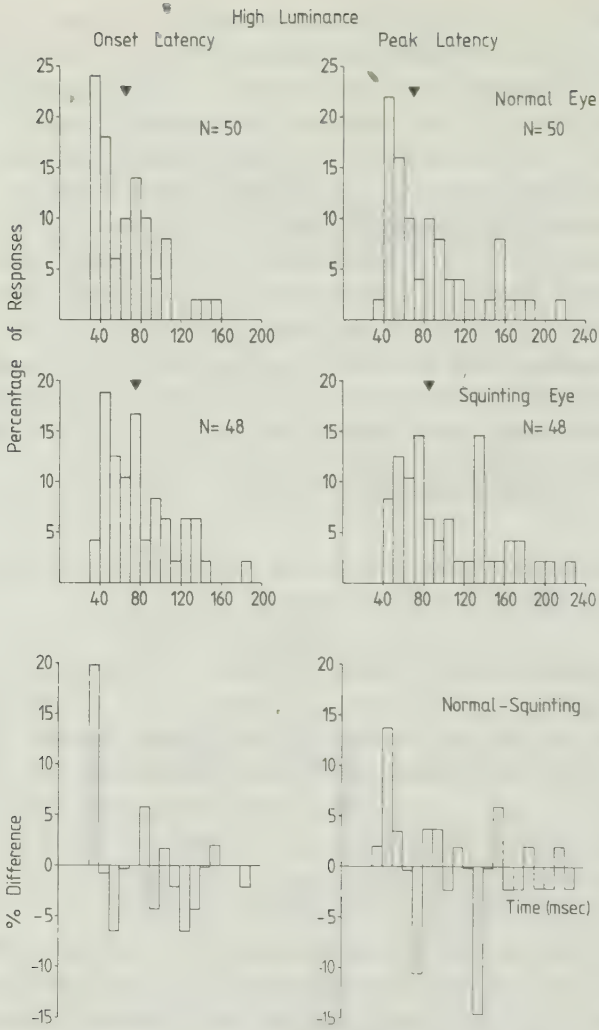


Abb. 4.20: Onset- und Peak-Latenzen der Antworten aller Neurone bei Reizung des nicht-schielenden (normal) Auges (N = 50, obere Reihe) und des schielenden (squinting) Auges (N = 48, mittlere Reihe) mit hoher Reizleuchtdichte (High Luminance) (3,5 cd/m^2, C= 0,93) des geblitzten Leuchtbalkens. In der unteren Reihe ist die Differenz der Antworten in den einzelnen Latenzklassen vom nicht-schielenden zum schielenden Auge angegeben.

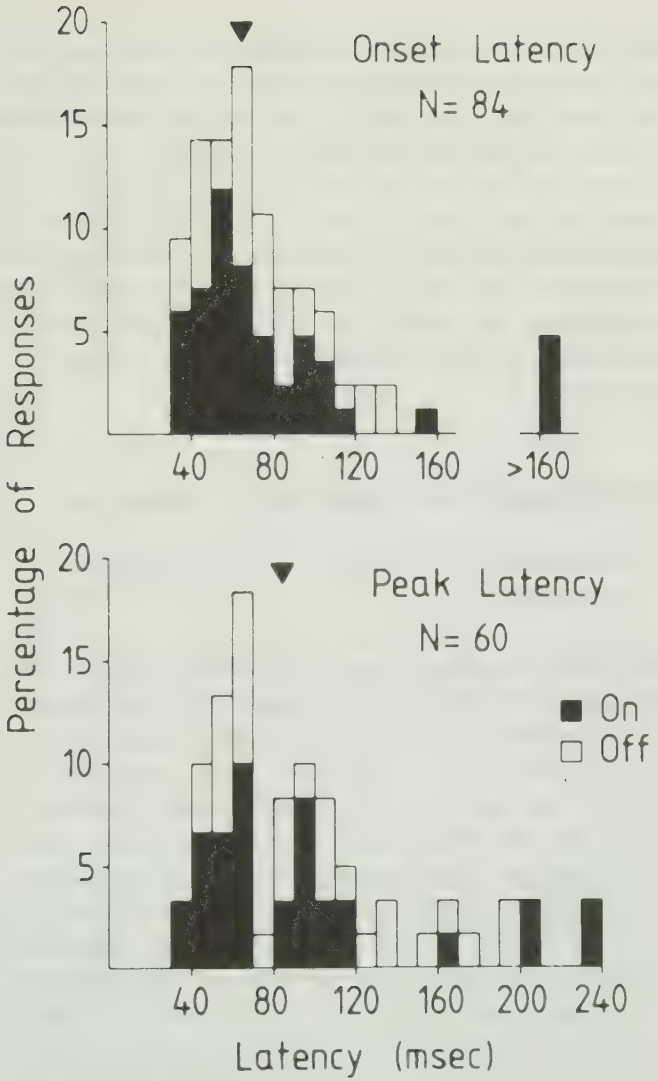


Abb. 4.21: Verteilung der Antwortlatenzen kortikaler Neurone bei Normaltieren (Dissertation Wolfgang Schrader, Tübingen 1986).
oben) Onset-Latenzen von exzitatorischen Antworten (N= 84) in 53 Zellen bei hoher Reizleuchtdichte (High Luminance).
unten) Peak-Latenzdarstellung von 60 exzitatorischen Antworten von 39 Zellen. On- Antworten dunkel, Off-Antworten weiß.

mit diesen Luminanzparametern im gleichen Labor bestimmte (Abb. 4.21). Er bestimmt einen Medianwert von 64 ms für die Initiallatenz (N = 84) und 82 ms für die Gipfellatenz (N = 60). Diese Laufzeiten unterscheiden sich weder in der Verteilung für die Initiallatenz ($p > 0,3$; $X^2 = 2,48$; $df = 3$) noch für die Gipfellatenz ($p > 0,7$; $X^2 = 0,481$; $df = 2$) signifikant von den Werten für die Antworten vom nicht-schielenden Auge bei den deprivierten Tieren. Diese Daten unterstützen die These, daß die Antwortlatenzen nach Reizung des nicht-schielenden Auges als normal zu bezeichnen sind.

4.3.5 Abhängigkeit der Latenzparameter voneinander

4.3.5.1 Abhängigkeit der Initial- und Gipfellatenzen voneinander

Während der Auswertung der zeitlichen Antwortcharakteristiken fiel auf, daß einer frühzeitig einsetzenden Initiallatenz meist eine frühe Maximalerregung folgte. Aus diesem Grunde sind in Abb.4.22 die Differenzen zwischen Initial- und Gipfellatenz (Onset-Peak-Differenz) in Abhängigkeit von den absoluten Gipfellatenzen bei hohem Kontrast aufgetragen. Die Spannbreite dieser Differenz zwischen 2 ms und 115 ms und bei den Gipfellatenzen zwischen 40 ms und 225 ms lassen eine Punktwolke erwarten, deren Gestalt die Parallelität der Zunahme von Gipfellatenz und Onset-Peak-Differenz verdeutlicht. Die Abhängigkeit der beiden Größen läßt sich näherungsweise durch eine lineare Funktion mit dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,85$ für Antworten des nicht-schielenden Auges und $r = 0,72$ für das schielende Auge beschreiben. Durch die unterschiedlichen Korrelationskoeffizienten wird die stärkere Einzelwertstreuung des deviierenden Auges beschrieben; durch die Mittelwerte der Gipfellatenzen von 88 ms bzw. 105 ms wird die allgemein verlängerte Latenz

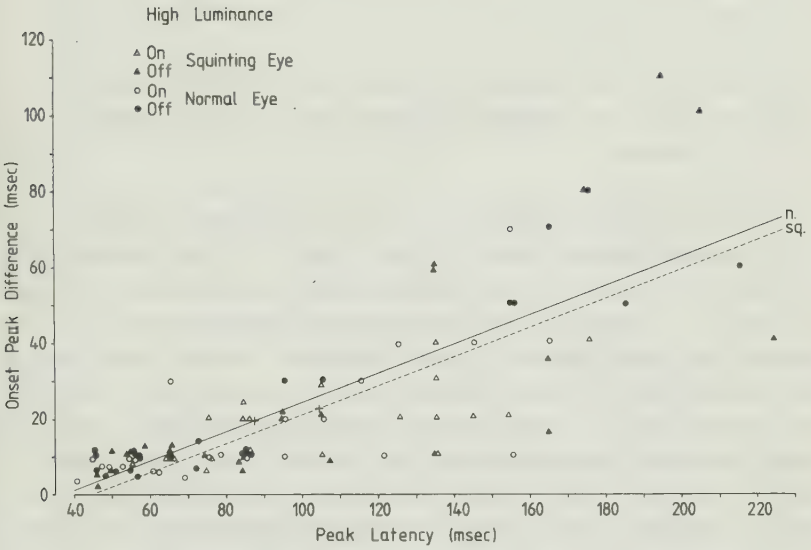


Abb. 4.22: Abhängigkeit der Onset-Peak-Differenz (Ordinate) von der absoluten Peaklatenz (Abszisse) der einzelnen neuronalen Antworten bei Reizung des nicht-schielenden (normal) Auges (○ = On-Reiz, ● = Off-Reiz, N = 50) und des schielenden (squinting) Auges (△ = On-Reiz, ▲ = Off-Reiz, N = 48) bei hoher Reizleuchtdichte (High Luminance). Die Regressionsgerade (-) für das nicht-schielende Auge $y = 0{,}37\ x - 11{,}6$ hat einen Korrelationskoeffizienten $r = 0{,}85$. Für das schielende Auge gilt (---): $y = 0{,}37\ x - 17{,}7$ und $r = 0{,}72$.

und die geringe Verbreiterung der Onset-Peak-Differenz 18 ms gegenüber 21 ms angezeigt. Die Steigung der Regressionsgeraden m = 0,37 ist für beide Augen gleich.

4.3.5.2 Korrelation der Anstiegssteilheit der Zellantwort auf einen geblitzten Reiz mit der Initiallatenz

Ein mögliches Maß für die Übertragungsgenauigkeit ist die Anstiegssteilheit f = A - SPA / P - OS (siehe 3.4.2.) der Feuerrate des Neurons nach Reizung mit einem Lichtblitz. Die Größe dieses Differenzenquotienten schwankte jedoch um drei Zehnerpotenzen, sodaß eine logarithmische Darstellung sinnvoll erschien. In Abb. 4.23 ist dieses Maß in Abhängigkeit von der Initallatenz bei hohem Kontrast aufgezeichnet. Es ergeben sich zwei Punktwolken, deren Verteilungen die kürzere Initiallatenz (66 ms gegenüber 81 ms) und die größere Anstiegssteilheit (1,68 gegenüber 1,44) der Antworten der Neurone des nicht-schielenden Auges gegenüber des schielenden Auges durch die steiler abfallende Geraden darstellt. Zusätzlich sind auch die Korrelationskoeffizienten r (nicht-schielend) = -0,67 und r (schielend) = -0,59 voneinander unterschieden und zeigen gleichzeitig an, daß eine logarithmische Abhängigkeit ein mögliches Maß der Beschreibung des neuronalen Antwortverhaltens ist.

4.4 Antwortlatenzen von Neuronen außerhalb der Area 17

4.4.1 Antworthalten von CGL-Fasern

Insgesamt wurden 11 monokuläre CGL-Fasern untersucht, die alle eine signifikante Antwort auf die geblitzten Reize mit der Luminanz von 1 cd/m^2 zeigten. Die mittlere Onset-Latenz der Faserantworten betrug

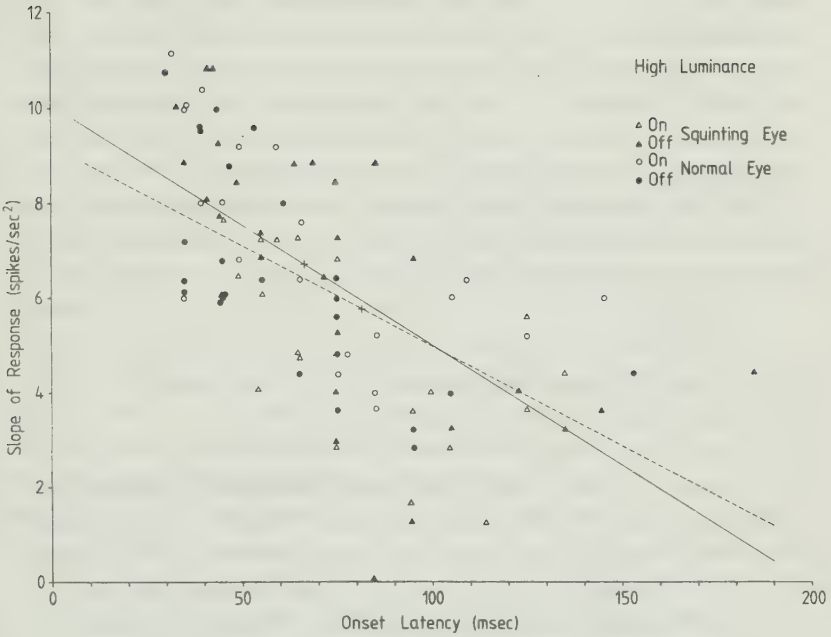


Abb. 4.23: Abhängigkeit der Anstiegssteilheit der neuronalen Aktivität f (f: Gipfelamplitude - mittlere Spontanaktivität / Onset-Peak-Differenz) in logarithmischer Auftragung (Ordinate) von der absoluten Onset-Latenz bei Reizung des nicht-schielenden Auges (normal eye) (On-Reiz ○,● Off-Reiz; N = 50) und des schielenden Auges (squinting eye)(△ On-Reiz, ▲ Off-Reiz; N = 48) bei hoher Reizleuchtdichte (High Luminance). Die Regressionsgerade für das nicht-schielende Auge (———)
$y = -1,68x + 2,52$ hat einen Korrelationskoeffizienten
$r = -0,67$. Für das schielende Auge gilt: (-----)
$y = -1,44\ x + 2,29$ und $r = -0,59$.

47,0 ± 14,0 ms (N = 3) bei Reizung des nicht-deviierenden Auge und 53,9 ± 11,4 ms des schielenden Auge (N = 8). Die Peak-Latenz vom nicht-schielenden Auge betrug 63,7 ± 18,0 ms und 69,8 ± 9,2 ms vom schielenden Auge. Die Medianwerte lagen in beiden Fällen für die Onset-Latenz zwischen 40 ms und 60 ms und die der Peak-Latenzen zwischen 60 ms und 80 ms. Die Onset-Peak-Differenz betrug 17 ms bzw. 19 ms. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Parametern vor, dessen Ursache aber auch die kleine Anzahl sein kann.

4.4.2 Antwortlatenzen der Neurone in der Area 18

Bei zwei Versuchstieren (SQU 1 und SQU 4; N = 29) wurde jeweils eine Elektrodenpenetration per Rekonstruktion und Lage der rezeptiven Felder in der Area 18 nachgewiesen. Während beim zweiten Versuchstier (N = 10) beide optischen Medien klar waren und die Verteilung der Okularität symmetrisch war, konnten im ersten Versuch (N = 19) nur Zellantworten gewonnen werden, die vom schielenden Auge getrieben wurden, da das nicht-schielende Auge getrübt war. So ließ sich aufgrund der relativ geringen Anzahl der Latenzdaten nur aussagen, daß die mittlere Onsetlatenz 43,0 ± 6,7 ms (Median: 42 ms) vom nicht-schielenden Auge (N = 7) und 57,1 ± 11,6 ms (Median: 55 ms) vom schielenden Auge (N = 12) aus betrug und damit im Vergleich zu den Zellen in Area 17 verkürzt war. Das gleiche gilt für die Peak-Latenz: 58,5 ± 6,0 ms (Median: 55 ms) vom nicht-operierten und 77,7 ± 21,2 ms (Median: 83 ms) vom operierten Auge. Die mittlere Onset-Peak-Differenz (15,5 ± 8,1 ms der erregten Neurone vom nicht-schielenden und 20,6 ± 22,3 ms vom schielenden Auge) unterschieden sich nicht wesentlich von den Differenzen der Zellen aus der Area 17.

5. Diskussion

5.1 Methodik

5.1.1 Folgen der Schieloperation

Bei der Bewertung der erreichten Deviationsstellung des operierten Auges sind zwei Effekte zu trennen.

1) Die primäre horizontale Deviation des schielenden Auges nach Durchtrennung des medialen bzw. lateralen Augenmuskels.

2) Die relative Immobilisierung des operierten Auges, die in der unmittelbaren postoperativen Phase von 4 bis 8 Tagen immer vorhanden ist (Mitchell et al., 1984; Crewther et al., 1980) und in einem unterschiedlich ausgeprägte Verwachsungen übergeht.

Die Paralysierung der äußeren Augenmuskeln von Normalkatzen hat eine Innentorsion des Auges von bis zu 10° mit relativer Hypotropie und Divergenz zur Folge (Bishop et al., 1962). Die relative Hypertropie von 2° bis 3° und Innentorsion des operierten Auges von 5° bis 18° könnte durch geringgradige Verwachsungen oder durch eine Änderung der Elastizität des peribulbären Gewebes und vor allem der Muskulatur verursacht werden. Da dieser Effekt bei zwei konvergent und zwei divergent schielenden Katzen auftrat, ist eine Abhängigkeit vom operierten Muskel unwahrscheinlich; sonst wären die gemessenen Konvergenzwinkel im wachen Zustand vergrößert und die Divergenzwinkel verkleinert.

Bei der Katze SQU 1 waren diese Verwachsungen makroskopisch und bei Folgebewegungen als stärkere Rotation und Hypotropie des operierten Auges mit der Funduskamera sichtbar. Das Tier SQU 3 zeigte eine ähnliche Hypotropie

ohne auffällige Mobilitätseinschränkung. Eine endgültige Klärung des Ausmaßes von Verwachsungen und Mobilitätseinschränkungen kann jedoch nur histologisch durchgeführt werden (Crewther et al., 1980). Bei Katzen mit operativer Rotation der Augen bis zu 100° beschrieben sie eine gute Reinsertion und Beweglichkeit der äußeren Augenmuskeln. Die durchgeführte Schieloperation induzierte ein Mischform aus paralytischem und konkomitierendem Schielen. Die Paralyse der betroffenen Augenmuskeln war jedoch nicht so groß, daß die Tiere eingeschränkte Augenbewegungen (mit Ausnahme von SQU 1) zeigten. Deshalb kann das operativ induzierte Schielen bei jungen Kätzchen durchaus als brauchbares Modell für die Entwicklung einer strabismische Amblyopie angesehen werden.

5.1.2 Schielwinkelbestimmung und Fixationsmodus

Um das Ausmaß der Augendeviation unter natürlichen Verhältnissen zu bestimmen, fordert man eine Methode, die dies am wachen Tier vermag. Mit der Pupillenreflexphotographie ist jedoch nur die relative Lage der optischen Achsen zueinander bestimmbar (s. 2.3.1. und 3.2.3.). Der Winkel alpha zwischen optischer und visueller Achse (Corneamitte - Fovea) schwankt zwischen 7° und 25° (Bishop et al., 1962) mit einem Mittelwert um 13° im adulten Tier, der im jungen Kätzchen noch einen Winkel von 21° zeigt, später jedoch durch ein größeres Wachstum der Bulbuslänge im Vergleich zur lateralen Retina abnimmt. Es liegt also eine scheinbare Divergenz der optischen Achsen von 26° vor, die unabhängig vom Relaxationszustand ist, wie Olson und Freeman (1978) in vergleichenden Messungen mit Hilfe von epicorneal befestigten Marken feststellten. Das größte Problem bei diesem Verfahren, die mangelnde Fixationsbereitschaft von wachen Katzen, kann also umgangen werden, indem im relaxierten Zustand der blinde Fleck und die Area centralis auf einen Bildschirm projeziert werden. Einigen Arbeitsgruppen (Ikeda &

Tremain, 1979; Holopigian & Blake, 1983) gelang es mit Hilfe von Ophthalmologen den beschriebenen Abdecktest (s. 3.3.2) durchzuführen. Holopigian und Blake (1983) beobachteten bei keiner von drei Katzen eine Fixation des deviierenden Auges. Bei einem Tier war der Fixationsmodus jedoch nicht genau zu klären. Von anderen (Cleland et al., 1982; Olson & Freeman, 1978; Freeman & Tsumoto, 1983; Yin et al., 1983; Kalil et al., 1984) wird trotz des Hinzuziehens von Ophthalmologen eine definitive reliable Aussage über den Fixationsmodus bestritten. Dies ist im Hinblick auf die beobachteten klinischen Konsequenzen, daß nämlich eine Amblyopie nur bei einseitiger Fixation möglich ist, zwar bedauerlich, deckt sich jedoch mit den eigenen Erfahrungen.

So ist letztlich der Fixationsmodus nicht zu klären. Da die maximale Exodeviation lediglich 11° beträgt, ist die Überlappung der beiden Gesichtsfelder genügend groß, um auch eine einseitige Fixation zuzulassen. Letztlich ist die Amblyopie per definitionem ein psychophysisches Phänomen, dessen Existenz meist anhand des Auflösungsvermögens (Von Noorden, 1985) oder der Kontrastsensitivität (Hess, 1982) überprüft wird.

Im Tiermodell Katze sind diese Tests an die Lösung einer motorischen Aufgabe geknüpft, die entsprechend belohnt wird (Cleland et al., 1982; Von Grünau & Singer, 1980; Von Grünau, 1984; Holopigian & Blake, 1983). Da diese Testung sehr zeitaufwendig ist, wurde in der vorliegenden Arbeit darauf verzichtet, zumal die obigen Arbeiten alle eine Amblyopie des deviierenden Auges nachwiesen. Lediglich Cleland und Mitarbeiter (1982) beschrieben in einer von acht Katzen eine Amblyopie des nicht-deviierenden Auges. Dabei spielte die Richtung der Deviation in allen Studien keine Rolle für die obligate Ausbildung der Amblyopie.

5.1.3 Messung von Antwortlatenzen

Für Latenzmessungen auf Einzelzellniveau werden verschiedene Meßverfahren beschrieben. Während Bolz, Rosner und Wässle (1982) für Latenzmessungen von Ganglienzellen die Methode von Levick (1973) übernahmen, nach der das vierte Aktionspotential (Spike) nach Reizbeginn die geringste Standardabweichung zeigt, konnte dieses Verfahren für Latenzmessungen im visuellen Kortex nicht übernommen werden (M. Popp, pers. Mitteilung). Die wechselnde Varianz bei den verschieden hohen Ordnungszahlen (1., 2., 3., ...n. Spike nach Reizbeginn) konnte auf die geringere Spontanaktivität kortikaler Neurone (1-10 Spikes/s) zurückgeführt werden.

Aus diesem Grund stieß auch eine persönlich durchgeführte rechnergestützte Analyse der zeitliche Abstände des Reizes bis zum Auftreten der einzelnen Spikes in den Einzeldurchläufen der PSTH's auf unüberwindbare Schwierigkeiten. Beim Ausbleiben von Aktionspotentialen nach der visuellen Stimulation wurde die mittlere Antwortlatenz des zu betrachtenden Spike sehr stark erhöht. Um diesen systematischen Fehler auszugleichen, wäre es notwendig, jeden Einzeldurchgang nach solchen "Aussetzern" oder Aktionspotentialsalven ("bursts"; s. Abb. 4.8.c) zu durchforsten und aus der Analyse zu entfernen. Leider war eine solche Elimination rechnergestützt zum Zeitpunkt der Studie noch nicht möglich. Eine zweite Möglichkeit war, Aktionspotentiale nur innerhalb eines zeitlichen Fensters (in diesem Falle: 200 ms) zu betrachten. Hier stellte sich das Problem, daß die Anzahl N der Aktionspotentiale höherer Ordnung (ab x = 3) stark abnahm, jedoch die zugehörige Standardabweichung aufgrund des oberen zeitlichen Grenzwertes von 200 ms geringer wurde. Diese Analyse der zeitlichen Variabilität führte also nicht zu einer Aussage über eine unterschiedliche zeitliche Präzision der neuronalen Informationsübertragung von beiden Augen.

So wurde in dieser Studie das Verfahren von Schrader (1986) benützt, der im gleichen Labor unter gleichen Bedingungen Latenzmessungen bei Normaltieren durchführte, um einen Vergleich der Daten zu ermöglichen. Auch dieses Verfahren (s. 4.4.2) hatte Nachteile. Bei sehr flach verlaufenden Antwortkurven war es schwierig, eine genaue Gipfel-Latenz zu bestimmen (s. Abb. 4.8 c). Außerdem konnte gezeigt werden, daß die absoluten Latenzzeiten und sogar die Reaktivität auf geblitzte Reize keine unveränderliche Eigenschaft kortikaler Neurone darstellt, sondern kontrast- und luminanzabhängig ist. So reagierten einige Neurone signifikant auf geblitzte Reize hohen Kontrastes, während sie bei niedrigen Kontraststufen keine signifikante Antwort zeigten (sogenannter "Eisberg"-Effekt; s. 4.2.2 und Schrader, 1986). Die absolute Latenzdauer ist also von mehreren Parametern abhängig. Neben den schon angesprochenen ist auch noch eine Korrelation zum O_2-Angebot (Enroth-Cugell et al., 1980) und der Anästhesietiefe (J. Rauschecker, pers. Mitteilung) bekannt.

Diese methodischen Schwierigkeiten, die extreme Varianz der absoluten Latenzdauern bei Einzelzellen und die auf den ersten Blick schwer verständliche Diskrepanz im Vergleich zur Länge der Latenzen nach elektrischer Reizung im optischen Nerven (siehe aber 5.2.2 und 5.2.9) machen es verständlich, warum nur sehr wenige Arbeiten über visuelle Antwortlatenzen im visuellen Kortex (Ikeda & Wright, 1975; Popp & Rauschecker, 1984; Schrader, 1986) und nur eine mit einer geringen Anzahl (N = 52) bei unilateral konvergent schielenden Katzen (Chino et al., 1983) durchgeführt wurden.

Durch den interokulären Vergleich der Antwortlatenzen zwischen nicht-deviierendem und deviierendem Auge wurden ein Teil der methodischen Schwierigkeiten für die Bestimmung der absoluten Latenzwerte umgangen. Ein weiterer Vorteil der Messungen auf Einzelzellniveau war die Mög-

lichkeit, bei binokulären Zellen einen direkten interokulären Vergleich der Antwortlatenzen einer Zelle durchzuführen. Diese Einzelzellantworten können dann zu visuell evozierten Potentialen bei strabismischen Katzen (Yin et al., 1983; Freeman et al.,1983) und Menschen (Sokol, 1983) in Beziehung gesetzt werden. Außerdem ist ein Vergleich mit Reaktionszeitmessungen beim Menschen (Hamasaki & Flynn, 1981; John & Timney, 1986) möglich.

5.2 Inhalt

5.2.1 Verlust der Binokularität

Durch die Schieloperation wird kein Verlust visuell erregbarer Neurone (93%) im Vergleich zu anderen Studien mit schielenden Katzen (Singer et al., 1980) im visuellen Kortex bewirkt. Der Verlust der Binokularität der kortikaler Zellen ist seit Einführung des operativ induzierten Schielens bei jungen Katzen (Hubel & Wiesel, 1965) bekannt und wurde in der vorliegenden und anderen Studien (Van Sluyters & Levitt, 1980, Singer et al., 1980; Chino et al., 1983; Freeman & Tsumoto, 1983) bestätigt. Es wurde jedoch keine Asymmetrie der okulären Dominanz zugunsten des nicht-deviierenden Auges im Gegensatz zu Untersuchungen bei monokulär deprivierten Katzen (Wiesel & Hubel, 1963) beobachtet. Lediglich in zwei Arbeiten wurde bei zwei konvergent schielenden Affen (Baker et al., 1974) und Katzen (Kalil et al., 1984) eine asymmetrische Okularität der Neurone beschrieben.

Psychophysische Untersuchungen (Hess, 1982) von Patienten mit strabismischer Amblyopie zeigten einen für beide Augen gleichen Zuwachs der Kontrastsensitivität bei Vergrößerung der Fläche eines Testreizes (Streifenmuster einer bestimmten Ortsfrequenz). Dieser Effekt wurde als Summationseffekt von weniger empfindlichen Neuronen interpretiert. Er widerspricht der These, daß eine gerin-

gere Anzahl von Neuronen, die das schielende Auge erregt, Ursache der Amblyopie ist. Die meisten Autoren sind sich einig, daß nicht die absolute Anzahl sondern andere Antworteigenschaften der Neurone die Schielamblyopie widerspiegeln.

Die rezeptiven Felder beider Augen waren in der groben Analyse gleich groß. Ein Resultat, über das auch Freeman und Tsumoto (1983) und Chino mit Mitarbeitern (1983) bereits berichteten, wobei letztere jedoch eine Vergrößerung der rezeptiven Felder beider Augen von unilateral konvergenten Schielern im Vergleich zu Normaltieren beschrieben. Die Lage der rezeptiven Felder im Gesichtsfeld der Augen zueinander gab keinen Hinweis auf die Ausbildung einer anomalen retinalen Korrespondenz, da die unterschiedliche Lokalisation der rezeptiven Felder auf dem Bildschirm der Deviation der visuellen Achsen entsprach. Die Antwortgüte auf bewegte Reize, Orientierungs- und Richtungsspezifität zeigten ebenfalls keinen signifikanten interokulären Unterschied. Bei der wesentlich exakteren Untersuchung dieser Parameter mit rotierenden Reizmustern (s. Abb. 4.10 a) zeigte das Neuron jedoch eine unschärfere Antwort nach Reizung des devierenden Auges, so daß man interokuläre Unterschiede dieser Eigenschaften in aufwendigeren Untersuchungen nicht ausschließen kann.

Die Reaktivität auf geblitzte Reize der Nervenzellen war im Vergleich zu Normaltieren (Schrader, 1986) nicht herabgesetzt. Sie zeigte zwar ebenfalls keinen interokulären Unterschied, jedoch eine starke Korrelation zur okulären Dominanzklasse der Neurone und damit zum Einfluß des gereizten Auges. Dies ist ein möglicher Hinweis auf ähnliche synaptische Effizienz für die Übertragung von bewegten und geblitzten Reizen.

5.2.2 Verlängerung der Antwortlatenzen

Die allgemeine Laufzeitverlängerung bei visueller Stimulation des deviierenden Auges im Vergleich zum nicht-deviierenden Auge von 10 ms des Medianwertes ist die zentrale Aussage dieser Studie. Dieser Unterschied war sowohl für die Onset- als auch Peak-Latenzen hoch signifikant ($p < 0{,}001$ und $p < 0{,}01$) und zeigte eine Verlängerung der Antwortlatenzen vor allem bei den ohnehin bereits spät reagierenden Zellen. Ein systematischer Fehler durch Berücksichtigung der On- und Off-Antworten eines Neurons konnte dadurch ausgeschlossen werden, daß auch bei alleiniger Betrachtung der jeweils kürzeren Latenz der signifikante Unterschied zwischen beiden Augen bestehen blieb. Ebenfalls gab es keinen Unterschied der Antwortlatenzen nach Einschalten (On-Phase) und Ausschalten (Off-Phase) des Reizes.

Signifikant verlängerte Latenzen von Antworten des deviierenden Auges (73,4 ± 24,0 ms) gegenüber den Latenzwerten von Normaltieren (54,7 ± 24,0 ms) wurden von Chino und Mitarbeitern (1983) beschrieben. Die mittlere Laufzeit vom nicht-deviierenden Auge (67,9 ± 33,4 ms) lag nicht signifikant verschieden zwischen den anderen Gruppen. Dieser nicht signifikante Unterschied war jedoch auf sechs extrem verlängerte Latenzwerte vom nicht-schielenden Auge zurückzuführen. Die etwas kürzeren Laufzeiten waren wahrscheinlich durch die höhere Reizleuchtdichte (21 cd/m^2) bedingt.

Elektrische Stimulation des optischen Nerven (Freeman & Tsumoto, 1983) zeigte konsistent eine Latenzverlängerung bei drei konvergent schielenden Katzen (nicht-deviierend: 4,0 ± 1,5 ms; deviierend: 5,1 ± 1,3 ms), während bei divergenter Deviation die Latenz nach elektrischer Reizung beider Nervi optici (nicht-deviierend: 4,1 ± 1,5 ms; deviierend: 4,2 ± 1,7 ms) gegenüber Normaltieren (4,2

± 1,6 ms; Tsumoto, 1978) unverändert war. Es waren keine speziellen Latenzbereiche retinaler Fasern im Sinne der X-, Y- und W-Klassifikation betroffen. Untersuchungen visueller Latenzen in einer kleinen Anzahl von CGL-Neuronen ergaben eine bimodale Verteilung mit einem höheren Mittelwert (90,5 ms; N = 16) des konvergent deviierenden Auges im Gegensatz zur unimodalen Verteilung (Mittelwert: 50,7 ms; N = 13) des unoperierten Auges (Ikeda & Wright, 1976). Auf die bimodale Verteilung der verlängerten Latenzen wurde in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen. Diese bimodale Verschiebung der Antwortlatenzen des deviierenden Auges konnte in der selbst erhobenen kleinen Datenmenge (N = 11) bei CGL-Fasern (s. 4.4.1) nicht bestätigt werden.

5.2.3 Zeitliche Präzision

Da die Antwortlatenzen im visuellen Kortex von Zelle zu Zelle sehr stark variieren, waren Messungen einer großen Anzahl von Zellantworten (N = 100; bzw. N = 108) notwendig, um einen interokulären Unterschied zu verifizieren. Die Frage stellt sich, wie bei einer solchen zeitlichen Varianz der Erregung überhaupt eine koordinierte und zeitlich koinzidente Information über die visuelle Umwelt im Kortex zustande kommen kann. Selbst die schnellsten und präzise reagierenden Nervenzellen (s. Abb. 4.8 a & b) zeigten eine zeitliche Varianz in der Onset-Peak-Differenz von 6 ms im PSTH. Mit der gleichen zeitliche Unschärfe setzten die ersten Aktionspotentiale nach Reizbeginn in den Einzeldurchgängen ein.

Bei Betrachtung des Antwortverhaltens von supragranulär gelegenen Nervenzellen (s. Abb. 4.8 c) wagt man dagegen kaum von zeitlicher Präzision zu sprechen. Die höchst inkonstant salvenartig generierten Aktionspotentiale verteilten sich oft über eine große Zeitspanne mit Gipfellatenzen bis zu 240 ms. Diese salvenartige Entla-

dung ist möglicherweise ein Hinweis auf eine starke rekurrente Erregbarkeit dieses Neurons, die zwar schwer durch geblitzte Reize zu aktivieren war, aber nach einer überschwelligen Erregung dieses hohe Erregungsniveau sehr lange aufrecht erhielt. Damit könnte die Zelle auch die Entladungsfrequenz unmittelbarer Nachbarneurone modulieren. Eine solche wechelseitige Verschaltung in kleineren Nervenzellverbänden (Mikroschaltkreise - "micro circuits") scheint eine bedeutende Rolle für die Informationsverarbeitung im Kortex (Gilbert, 1983; Ferster & Lindström, 1983) zu spielen. Die Bedeutung des Antwortverhaltens einzelner Neurone tritt dadurch zurück, was bei diesem Signal-Rausch-Verhältnis sinnvoll erscheint.

Die ursprüngliche Hoffnung war, durch die Betrachtung der Onset-Peak-Differenz eine Aussage über die zeitliche Präzision dieser Impulsübertragung treffen zu können. Der interokuläre Unterschied dieses Parameter war jedoch nicht signikant. Diese mangelnde Signifikanz könnte einfach in der Varianz von 2 bis 3 Zehnerpotenzen begründet sein, zumal die arithmetischen Mittelwerte um 5 ms im interokulären Vergleich differieren. Auch die Onset-Peak-Differenzen spiegelten die besonders verlängerten Antwortlatenzen langsam erregbarer Neurone wider. Eine andere Möglichkeit besteht jedoch darin, daß die unterschwellige Integrationszeit bis zur Zellantwort vor der Onset-Latenz liegt. Die Onset-Peak-Differenz beinhaltet dann nur den Zeitraum, in dem rekurrente Erregungsmechanismen in Form einer starken Rückkopplung von direkt benachbarten Zellen das Erregungsniveau oberhalb des Schwellenwertes halten. Dann wäre diese Zeit eine "Eigenkonstante" kortikaler Zellen, die weitgehend unabhängig von afferenten Impulsen wäre. Man könnte sich in Zukunft darauf beschränken entweder nur die Initial-Latenz oder Peak-Latenz zu bestimmen, um redundante Information zu vermeiden.

Zur Klärung dieser Fragestellung wurde die Onset-

Peak-Differenz in Abhängigkeit von der Peak-Latenz dargestellt (Abb. 4.22). Die positive Korrelation ist für das nicht-schielende Auge ausgeprägter (r = 0,85) als für das deviierende (r = 0,72) und könnte so doch einen Hinweis auf eine geringere zeitliche Präzision der Informationsübertragung des deviierenden Auges geben. Die Anstiegssteilheit f (s. 4.3.5.2) wurde definiert, da sie ein sehr empfindliches Maß für die Verkürzung der Onset-Peak-Differenz in Verbindung mit einer hohen Gipfelamplitude darstellt und die physikalische Einheit (spikes/s^2) einer Zunahme der Spike-Entladungsrate hat. Der Medianwert der Anstiegssteilheit nach Reizung des nicht-schielenden Auges gegenüber dem deviierenden war tendenziell aber nicht signifikant größer. Zusätzlich wurde eine Korrelation zur Initial-Latenz aufgestellt. Aus der Abb. 4.23 wird durch den Korrelationskoeffizienten von r = -0,66 für das nicht-deviierende Auge und r = -0,59 für das deviierende Auge die Berechtigung dieser Betrachtungsweise deutlich. Die ausgeprägtere Verlängerung der hohen Antwortlatenzen des deviierenden Auges stellt sich im steileren Abfall der Ausgleichsgeraden dar, da die Anstiegssteilheit als Maß der Antwortgüte bei gleicher Initial-Latenz verringert war.

Zusammenfassend geben die unterschiedlichen Steigungen einen Hinweis darauf, daß die Anstiegssteilheit der Spike-Entladungsrate zumindest nicht nur eine "Eigenkonstante" der Neurone und damit unabhängig vom visuellen Eingang ist. Ein Teil der Onset-Peak-Differenz scheint auch die unterschwellige Integrationszeit am Dendritenbaum zu beinhalten, die jedoch aufgrund der hohen Varianz nach Reizung des deviierenden Auge nicht signifikant verlängert ist.

5.2.4 Latenzunterschiede zwischen monokulären und binokulären Neuronen

Auch die signifikante Verlängerung der visuellen Antwortlatenzen binokulärer Nervenzellen im Vergleich zu monokulären nach Stimulation des deviierenden Auges deuten auf einen intrakortikalen Mechanismus hin, da elektrische Reizung der Nervi optici keinen signifikanten Unterschied zwischen monokulären und binokulären Zellen ergaben (Freeman & Tsumoto, 1983). Normaltiere zeigen eine geringe Verkürzung von 6 ms (nicht signifikant) der Initiallatenzen monokulärer gegenüber binokulären Neuronen nach visueller Stimulation (Schrader, 1986). Dies entsprach ungefähr der Verkürzung der Initiallatenz von 4 ms nach Reizung des nicht-deviierenden Auges. Die Latenzverteilung nach Reizung des abweichenden Auges zeigte jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen monokulären und binokulären Zellen von 7 ms (Initiallatenz) und 20 ms (Gipfellatenz) des Medianwertes (s. Abb 4.13). Dieser Unterschied war nicht dadurch bedingt, daß die binokulären Neurone vornehmlich in den extragranulären Hauptschichten des Kortex (Shatz & Stryker, 1978) lagen, da es dort in meinen Daten keine vermehrte Binokularität gab (s. Abb. 4.6).

Der in Abb. 4.14 dargestellte Vergleich der Laufzeiten in Einzelneuronen der einzelnen okulären Dominanzklassen verdeutlicht die Konstanz, mit der die binokulären Einzelzellen vom nicht-schielenden Auge (83%) schneller erregt wurden als durch das operierte Auge. Der Laufzeitunterschied muß nicht sehr groß sein, wenn er konstant vorhanden ist und so eine interokuläre Suppression ermöglicht. Dieser Laufzeitunterschied und die interokuläre Suppression ist bei elektrischer Stimulation des optischen Nerven (Freeman & Tsumoto, 1983) beschrieben und zeigte eine klare Asymmetrie zugunsten des nicht konvergent schielenden Auges.

Diese Daten ermöglichen es, ein elektrophysiologisches Korrelat des psychophysischen Phänomens der Suppression von Doppelbildern auf Einzelzellniveau anzugeben. Da ein nicht unbedeutender Anteil von 27% aller Neurone (20% bei Freeman & Tsumoto, 1983; 27% bei Hubel & Wiesel; 1965) binokulär blieben, ist eine Suppression und damit Verhinderung von Doppelbildern allein durch die geringere Anzahl binokulärer Neurone nicht zu erklären. Erst durch die oben beschriebene Latenzzunahme ist ein funktioneller Verlust dieser Zellen erklärbar, so daß diese binokulären Einheiten keine oder nur eine untergeordnete Bedeutung für die Mustererkennung spielen. Dabei ist besonders zu beachten, daß 30% aller binokulären Neurone, die durch das deviierende Auge erregt wurden, Latenzzeiten von mehr als 160 ms aufwiesen. Das waren Latenzwerte, die ungefähr das Doppelte des Medianwertes der Gipfellatenz von 95 ms darstellten. Ob allerdings solch extrem lange Laufzeiten überhaupt einen Einfluß auf den psychophysischen Akt des Sehens haben, ist mehr als fraglich.

5.2.5 Sind Antwortlatenzen als Maß für eine Amblyopie brauchbar?

Ein direkter Hinweis für die Bedeutung verlängerter Latenzwerte als Maß für eine Amblyopie sind Reaktionszeitmessungen am Menschen (Hamasaki & Flynn, 1981), die eine direkte lineare Korrelation mit einem Korrelationsfaktor von 0,82 zwischen Abnahme des Auflösungsvermögens und Zunahme der Reaktionszeit ergaben. Die Autoren benutzten das räumliche Auflösungsvermögen (Snellen-Index) als Maß für die Amblyopie und konnten zeigen, daß nach Reizung des nicht-deviierenden Auges keine signifikante Reaktionszeit-Verlängerung bei schielamblyopen Menschen zu beobachten war, während der interokuläre Reaktionszeitunterschied hoch signifikant war. Nicht-amblyope

Schieler wiesen keine verlängerten Reaktionszeiten oder interokuläre Reaktionszeit-Unterschiede auf. Auch hier zeigte sich keine Abhängigkeit zur Richtung der Deviation. Dabei ist die zur Ausführung der motorischen Aufgabe benötigte Zeit konstant. Ähnliches beschrieben John und Timney (1986) bei im zentralen Gesichtfeld dargebotenen Reizen für die interhemisphärische Transmissionszeit. Sie führen diese Verzögerung bei Schielern auf eine ineffektive Funktion des hinteren Corpus callosum zurück, konnten jedoch eine intrakortikale Verzögerung der Erregung nicht ausschließen.

5.2.6 Schielwinkel und Richtung der Deviation

Es ist möglich eine Amblyopie bei minimalen Schielwinkeln zu entwickeln (Mikrostrabismus; nach Francois & Hollwich, 1983). Sie kann aber auch bei größten Schielwinkeln ausbleiben (Yin et al., 1983). In der vorliegenden Studie entwickelte sich bei allen Tieren eine Antwortlatenzverlängerung, dabei ist eine positive Korrelation der Peak-Latenzen ($r = 0,66$) mit dem Schielwinkel zu beobachten. Die Anzahl der Tiere ($N = 6$) war jedoch sehr gering im Vergleich zu den Untersuchungen von Ophthalmologen (Von Noorden & Frank, 1976) an 172 schielamblyopen Patienten, die keine Korrelation zwischen Amblyopie und Schielwinkel aufzeigten.

Eine noch brisantere Frage ist, ob eine Schielamblyopie auch bei einseitig divergenten Schielern auftritt. Einige Arbeitsgruppen verneinen dies (Freeman et al., 1983; Ikeda & Wright, 1976; Ikeda & Jacobson, 1979; Mitchell et al., 1984). Die hier festgestellten Latenzunterschiede unterstützen jedoch Untersuchungen bei Katzen (Singer et al., 1980; Cleland et al., 1982; Yin et al., 1983; Von Grünau, 1984;) und Menschen (Von Noorden & Frank, 1976; Hamasaki & Flynn, 1981; Pratt-Johnson & Tillson, 1984), nach denen auch bei divergenter

Augenfehlstellung eine Amblyopie möglich ist. Die Wahrscheinlichkeit einer Schielamblyopie ist jedoch bei konvergenten Strabismus gegenüber divergentem erhöht (Wybar & Duke-Elder, 1973).

Die Widersprüche zwischen den einzelnen Studien können zumindest teilweise auf methodische Ursachen zurückgeführt werden: Alter der Katzen zum Zeitpunkt der Schieloperation, vorherige Aufzucht im Dunkeln (Singer et al., 1980) und chirurgisches Vorgehen (Ikeda & Wright, 1976). Der wichtigste Faktor für die Entstehung einer Amblyopie nach von Noorden (1985) ist die einseitige Fixation (s. 5.1.2). Eine einseitige Fixation ist bei leichter Divergenz (Maximaldivergenz von 13° in der vorliegenden Untersuchung) der Augenachsen durchaus möglich, da die Überlappung der beiden Gesichtsfelder kaum beeinträchtigt wurde. Unterstützend beschreiben Pratt-Johnson und Tillson (1984) eine Suppression der Signale der gesamten Retina und nicht nur des nasalen Hemifeldes, sowohl bei konvergenter als auch divergenter Augenfehlstellung. Bei größeren Deviationen könnte das geringere gemeinsame Sehfeld eine alternierende Fixation begünstigen und damit eine Amblyopieentstehung verhindern. Die interessante Frage, warum einige Tiere und Menschen resistent gegen eine Amblyopieentstehung sind, ließ sich in dieser Studie, in der alle Einzeltiere eine unterschiedlich ausgeprägte Latenzverlängerung nach Reizung des deviierenden Auges zeigten, nicht klären.

5.2.7 Ist das nicht-deviierende Auge normal?

Ein Vergleich der Antwortlatenzen nach Reizung des nicht-deviierenden Auges zeigte keine signifikanten Unterschiede zu den Meßwerten bei Normalkatzen, die im gleichen Labor unter identischen Versuchsbedingungen erhoben wurden (Schrader, 1986). In der Literatur wird die Frage, ob das nicht-deviierenden Auges normal ist,

kontrovers diskutiert. Holopigian und Blake (1983) beschrieben einen Verlust der visuo-motorischen Verhaltensleistungen nach Reizung beider Augen von konvergent schielenden Katzen im Vergleich zu Normaltieren. Diese Leistungen waren jedoch im interokulären Vergleich nochmals signifikant nach Reizung des deviierenden Auges verschlechtert. Elektrophysiologische Untersuchungen im Kortex am gleichen Versuchsgut (Chino et al., 1983) zeigten gleich stark veränderte RF-Größen, Kontrastschwellenwerte, elektrische Latenzen und Raumfrequenzauflösung, während Richtungsselektivität, Orientierungstuning und visuelle Latenzen nur bei Reizung des deviierenden Auges Unterschiede zu Normaltieren zeigten.

Chino und Mitarbeiter (1983) beobachteten keine eingeschränkten Augenbewegungen, nahmen aber als Ursache einen Mechanismus an, der auch die Unregelmäßigkeiten des optokinetischen Nystagmus bei divergent schielenden Katzen (Cynader & Harris, 1980) induzierte. Beim Menschen beschreibt Hess (1982) nur eine Fixationsunruhe des amblyopen Auges. Normalwerte werden ebenfalls für die Reaktionszeiten, (Hamasaki & Flynn, 1981) und Latenzwerte von VEP's (Sokol, 1983) bei Reizung des nicht-amblyopen menschlichen Auges berichtet. Yin et al. (1983) beschrieben normal große Amplituden der VEP's ohne Beachtung der Latenzdaten nach Reizung des nicht-deviierenden Auges von Katzen.

Übereinstimmung mit den eigenen Daten herrscht also darüber, daß zeitabhängige Antwortparameter (mit Ausnahme der unphysiologischen elektrischen Stimulation des optischen Nerven) nach Reizung des nicht-deviierenden Auges dieses speziesunabhängig als normal erscheinen lassen.

5.2.8 Kontrastabhängige Veränderungen

Die wesentlich ausgeprägtere Laufzeitverkürzung bei

Erhöhung der Reizleuchtdichte der Neurone, die über das nicht-deviierenden Auge erregt wurden, bestätigten die klinischen Befunde (Von Noorden & Burian, 1959; Burian, 1967), in denen das amblyope Auge mit einem dunkel adaptierten Auge verglichen wird. Ursache dieser Visus-Angleichung beider Augen könnte die mangelnde laterale Inhibition des Zapfenapparates in der Retina unter skotopischen Bedingungen sein (Miller, 1955). Dies würde eine physiologische Unschärfe des von der Retina weitergeleiteten Signales beinhalten und so die herabgesetzte Sehschärfe des Normalsichtigen im Dunkeln erklären. Diese Disinhibition träfe jedoch im geringeren Maße die visuelle Information über das amblyope Auge, da man aufgrund des bei Schielamblyopen beobachtete "Crowding"-Phänomen (Hess, 1982) eine retino-genikulo-kortikale Projektion vermutet, die weniger päzise ist (s. 5.2.10). Anatomische Beweise dieser Hypothese gibt es noch nicht.

Außerdem widerspricht diese Luminanzabhängigkeit der kortikalen Antwortlatenzen der These (Ikeda & Wright, 1976), daß als Ursache der Schielamblyopie ein defokussiertes Bild auf der zentralen Retina des deviierenden Auges in Betracht kommt. Anisotrop-amblyope zeigten im Gegensatz zu schiel-amblyopen Patienten nämlich keine Verringerung des interokulären Unterschiedes der Kontrastsensivität bei niedrigen Leuchtdichten (Hess et al., 1980).

Kontrastsensitivitätsuntersuchungen nach der "jumping-stand" Methode (Mitchell et al., 1976) zeigten diesen Effekt auch bei Katzen, die bei einer Luminanz von 0,08 cd/m^2 keine Schielamblyopie des deviierenden Auges zeigten (Von Grünau, 1978). In diesen Luminanzbereich waren jedoch kaum Antworten durch geblitzte Reize, die einen suboptimalen Stimulus für kortikale Zellen darstellen (Schrader, 1986), zu erhalten, so daß schon die Standard-Reizleuchtdichte von 1 cd/m^2 bei einem hohen Kontrast (C = 0,82) einen signifikanten interokulären Un-

terschied der Antwortlatenzen erbrachte. Eine stärkere Verkürzung der Antwortlatenzen nach Erhöhung der Reizleuchtdichte zeigten jedoch Neurone, die vom nicht-deviierenden Auge erregt wurden.

5.2.9 Lokalisation des "Defektes"

Interessant ist auch die Frage, ob eine Abhängigkeit der verschiedenen Antwortparameter zur Hemisphärenlokalisation besteht. Aufgrund der ausgeprägteren retinalen Projektion zur kontralateralen Hemisphäre gibt es in Area 17 um einen Faktor 1,4 mehr Neurone, die vom kontralateralen als vom ipsilateralen Auge erregt werden (Hubel & Wiesel, 1962). Aufgrund der phylo- und ontogenetisch späteren Etablierung der ipsilateralen Projektion (Hubel & Wiesel, 1963) wurde dieser eine größere Plastizität in Deprivationsexperimenten (Kalil et al., 1984) zugeschrieben. Eine andere Erklärung böte dabei die Tatsache, daß die ipsilaterale Projektion von der temporalen Retina ausgeht,und dieser Teil der Retina, der das nasale Gesichtfeld repräsentiert, stärker von einer binokulären Kompetition betroffen wäre. Diese stärkere kontralaterale Projektion vom nicht-deviierenden (F kontralateral/ipsilateral = 1,44) gegenüber dem deviierenden (F = 1,26) Auge war zwar tendenziell, aber nicht signifikant vorhanden. Projektionsabhängige Latenzunterschiede konnten ebenfalls nicht beobachtet werden.

Die Diskussion um die primäre Lokalisation der Amblyopieentstehung ist schon in 2.4.2 angedeutet und kann nun um die verschiedengradige Latenzverlängerung in den einzelnen Hauptschichten des visuellen Kortex ergänzt werden. Dabei decken sich die kurzen Latenzwerte in der granulären Schicht mit elektrophysiologischen und anatomischen Befunden (Gilbert, 1983; Ferster & Lindström, 1983) bei Normaltieren und Messungen der "current source densities" (Stromdichten) bei Schielern (Singer et

al., 1980). Die signifikante supragranulär gelegene Verlängerung des Beginnes dieser Stromdichten könnte das Korrelat zur signifikanten Laufzeitverlängerung der Zellantworten in den extragranulären Schichten nach Reizung des deviierenden Auges darstellen. Unterstützend sind die VEP-Messungen am Menschen (Sokol, 1983) mit einer Latenzzunahme nach Reizung des schielamblyopen Auges zu bewerten, da VEP's vor allem durch die an der Kortexoberfläche gelegenen Zellen der supragranulären Schichten generiert werden (Singer et al., 1980). Ein weiterer Hinweis auf eine größere Plastizität der extragranulären Schichten war die stärkere Zerstörung der Binokularität als in der granulären Schicht, die als Haupteingangsschicht der CGL-Fasern mit kurzen Latenzen überwiegend monokuläre Neurone auch bei Normaltieren (Shatz & Stryker, 1978; Gilbert, 1983) beinhaltet. Extragranulär ist dagegen bei Normaltieren ein höherer Anteil binokulärer Zellen zu verzeichnen (Hubel, 1982; Gilbert, 1983). Eine intrakortikale interokuläre Kompetition träfe folglich stärker diese Zellen als granulär, wo die interokulären Latenzunterschiede nicht signifikant verschieden waren (s. 4.3.3.2).

Aufgrund der tendenziellen interokulären Latenzunterschiede können solche auf retinalem oder CGL-Niveau (Ikeda & Wright, 1976) nicht absolut ausgeschlossen werden, wie sie bei elektrisch induzierten Leitungsgeschwindigkeitsmessungen im optischen Nerven des deviierenden Auges bis zum CGL und in der Sehstrahlung (Freeman & Tsumoto, 1983) als Leitungszeitverlängerung beschrieben wurden (s. 5.2.2). Die Autoren selbst halten diese Ergebnisse für einen retrograden Effekt einer primär intrakortikalen Kompetition, da die Laufzeitverlängerung im CGL am geringsten ausgeprägt war. Sie beschreiben eine stärkere interokuläre Hemmung des nichtdeviierenden Auges als umgekehrt, jedoch vornehmlich in den infragranulären Schichten, zumal sie nur wenige Neurone supragranulär untersuchten.

Die kortiko-genikuläre Rückprojektion könnte ebenfalls einen Einfluß auf die Ausbildung einer Amblyopie haben, da im Vergleich zu Normaltieren bei einseitig konvergent und divergent schielenden Katzen selektiv die Zellen in Schicht 6 fehlten, die auf elektrische Reizung mit mittleren Latenzen antworteten (Tsumoto & Freeman, 1981; Tsumoto & Suda, 1980). Sie haben eine modulatorische Funktion in der binokulären Interaktion der monokulären CGL-Neurone und der Integrationszeit an den distalen Dendritenbäumen (Rauschecker, pers. Mitteilung; Wilson et al., 1984; s. 5.2.11). Gerade die langsamen kortikalen Antwortlatenzen könnten durch eine Erhöhung der Antwortschwelle der CGL-Neurone via Rückkopplungsschleife zusätzlich verlängert werden.

Die infragranulär verlängerten Latenzwerte nach Reizung des deviierenden Auges geben auch einen Hinweis auf die Beeinträchtigung der Projektion von bestimmten Zellen der Schicht 5 zum Colliculus superior. Augenbewegungen bei divergent schielenden Katzen zeigen nämlich signifikante Störungen des optokinetischen Nystagmus (Cynader & Harris, 1980). Freiwillige Blickfolgebewegungen des amblyopen Auges unterscheiden sich stark durch irreguläre Sakkaden von Bewegungen des nicht amblyopen Auge bei schielenden Patienten (nach von Noorden, 1985). Die Störung der Augenmotorik als primäre Ursache der Amblyopie kann weitgehend ausgeschlossen werden. Der Visus des amblyopen Auges liegt unterhalb des Auflösungsvermögens der parafovealen Fovea. Durch ein auf der Netzhaut stabilisiertes Bild kann eine unstete Fixation kompensiert werden. Selbst dann fehlt eine Verbesserung der Sensitivität für niedrige Ortsfrequenzen (nach Hess, 1982). So kann auch ein mögliches Modell der Amblyopie verworfen werden, nach dem die Latenzverlängerung der zentralen Erregung zur Folge hat, daß die Reafferenzkopie (s. 2.2.4) der reflektorischen Augenbewegungen (Mikrosakkaden, Drift) in einen Phasenunterschied zur zentralen Verarbeitung gelangt, um so die zentrale Fixation nicht mehr

gewährleistet ist. Die Veränderungen der Augenmotorik scheinen also auch Folge einer kortikaler Veränderungen zu sein.

5.2.10 Induktion einer Schielamblyopie

Aufgrund der beschriebenen Rückkopplungsschleifen könnte ein Mechanismus für die Entwicklung einer künstlich induzierten Schielamblyopie gegeben sein. Initial wird durch die Schieloperation ein Trauma gesetzt, das einen Wettbewerbsvorteil des unoperierten Auges durch die kurze Immobilisation des operierten Auges zur Folge hat. Dieser kurzfristige Amblyopie von vier bis acht Tagen, durch Kontrastuntersuchungen mit der "jumping-stand"-Methode belegt (Mitchell et al., 1984), kann in einen Circulus vitiosus übergehen, da mittels Rückmeldungsschleifen die Augenmotilität vom Kortex über den Colliculus superior (Cynader & Harris, 1980) und die Signalverarbeitung im CGL (Tsumoto & Freeman, 1981) moduliert wird.

Spekulativ ist als Ursache dieser Synapsenmodulation ein Hebb'scher Mechanismus (Hebb, 1949; Rauschecker & Singer, 1981) zu postulieren, der die Koinzidenz von prä- und postsynaptischem Zustand fordert. Dabei geht man von einem breit, aber dünn ausgebreiteten Netz der CGL-Terminalen im visuellen Kortex bei visuell unerfahrenen Katzen (Hubel & Wiesel, 1963) aus. Durch die simultane visuelle Stimulation der Ganglienzellen auf korrespondierenden Netzhautstellen ist die Chance relativ erhöht, daß ein Neuron, das von Fasern korrespondierender retinaler Orte beider Augen kontaktiert wird, überschwellig erregt wird und so ein Zuwachs des synaptischen Kontaktes erfolgt. Bei einer geringgradigen Deviation, die innerhalb des genetisch nicht genau festgelegten Zusammenspiels der Augenachsen und Augenmotorik liegt, kann die simultane Erregung eines kortikalen Neurons von zwei ursprünglich

nicht korrespondierenden Ganglienzellen zur Kompensation durch Angleichung der retinaler Projektion auf dem Kortex führen. Übersteigt das Deviationsmaß die ursprüngliche Unschärfe der Projektion, bildet sich diese Korrespondenz nicht aus; es besteht praktisch keine Chance der simultanen Erregung mehr. Eine Ausnahme bildet eine visuell stark redundante und reizarme Umwelt mit parallelen Streifen hoher Ortsfrequenz, so daß unabhängig von der Deviation identische Bilder auf der Netzhaut entstehen (Blakemore & Van Sluyters, 1974). Ansonsten geht die binokuläre Struktur (Hubel & Wiesel, 1965) des Kortex verloren, da die zeitlich und räumliche Koinzidenz der visuellen Signale nicht mehr übereinstimmt. Der Wettbewerb der CGL-Axonterminalen des deviierenden Auges untereinander ist nur sehr gering ausgeprägt, da unter alltäglichen Sehbedingungen beide Augen offen sind und das nicht deviierende Auge das kortikale Signal des deviierenden Auges supprimiert. Die weite intrakortikale Streuung des angelegten Axonennetzes wird zwar gelichtet, jedoch nicht im Sinne einer Verschärfung durch räumlich und zeitlich koinzidente Erregung. Die Eigenschaften kortikaler rezeptiver Felder verharren auf dem unreifen Niveau.

5.2.11 Integration von zeitlich-räumlicher Information

Wie lassen sich die starken Unterschiede in der Latenz von 1 bis 2 Zehnerpotenzen kortikaler Antworten zwischen elektrischer (ca. 5 ms; Tsumoto, 1978) und visueller Stimulation (ca 70 ms; Schrader, 1986) erklären? Da die synaptische Übertragungszeit von 0,5 bis 1 ms (Eccles, 1964) und die retinale Transmissionszeit (ca. 30 ms; Bolz et al., 1982) nur eine Verlängerung der visuellen Antwortlatenzen im Kortex auf 40 ms verursachen können, müßen zeitliche Integrationsvorgänge im CGL und vor allem im visuellen Kortex stattfinden. Bei der elektrischen Reizung kommt es durch die zeitlich synchrone

Stimulation aller Fasern im optischrn Nerven und der Sehstrahlung zu einer maximalen Verkürzung dieser Integrationszeit. Die hoch signifikanten interokulären Latenzunterschiede der neuronalen Antworten im Kortex deuten auf eine zusätzlich verlängerte Integrationszeit der vom deviierenden Auge getriebenen Neurone. Mehrere Möglichkeiten für diese Verzögerung der Integration unterhalb der Schwellenerregung sind zu diskutieren:

1. Es werden nach Reizung des deviierenden Auges weniger Aktionspotentiale über die CGL-Fasern zu den kortikalen Neuronen weitergeleitet. Dagegen sprechen die geringeren interokulären Latenzunterschiede in der granulären Schicht und die Symmetrie der okulären Dominanz. Der beschriebene Verlust der Kontrastsensitivität und der Antwortlatenzen im CGL (Ikeda & Wright, 1976) läßt sich zwanglos als retrograder Effekt der kortikalen Veränderungen (Freeman & Tsumoto, 1983) interpretieren.

2. Es werden vermehrt inhibitorische Aktionspotentiale von Neuronen, die primär und schneller vom nicht-deviierenden Auge erregt werden, auf diese Neurone weitergeleitet (vgl. Kratz & Spear; 1976). Diese Möglichkeit setzt zwar eine binokuläre Interaktion der Neurone voraus, kann dann aber die Suppression der Signale der 30% binokuläre Zellen durch die extreme Latenzverlängerung erklären (s. 5.2.4.). Die Amblyopie bleibt jedoch per definitionem auch nach Augenschluß des nicht-deviierenden Auges bestehen.

3. Es besteht eine störende Interaktion der CGL-Fasern, die über das deviierende Auge erregt werden. Die einzelne Kortex-Zelle erhält also nicht weniger EPSP's über dieses Auge sondern Potentiale, die von Ganglienzellen aus einem größeren Areal der Retina projezieren und damit kein einheitliches Muster vermitteln. Durch diese minder scharfe Projektion der Fasern wird die zeitliche Koinzidenz herabgesetzt, mit der sie die Zellmembram depolarisieren,

da die visuelle Information der einzelnen Fasern nicht übereinstimmt.

Diese mangelnde Koinzidenz könnte auch das "Crowding"-Phänomen erklären. Nach psychophysischen Experimenten von Hess (1982) klagen schielamblyope Patienten vor allem über ein Tanzen und Durcheinander im Bild (Abb 5.1), das über das amblyope Auge ins Bewußtsein tritt, und nicht über ein Verschwommensehen , wie wenn man durch Milchglas schauen würde.

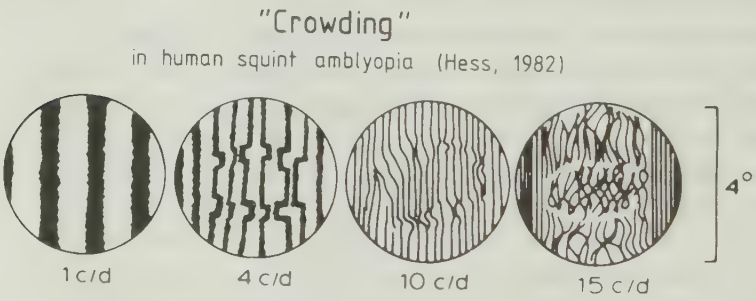


Abb. 5.1: Das "Crowding"-Phänomen (Hess, 1982).

In der klinischen Testung fällt die stärkere Reduktion des Reihentypen- im Vergleich zum Einzeltypen-Visus auf. Es kommt zu einer störenden Interaktion der visuellen Interaktion aus visuellen Nachbararealen, die ungefähr zwei bis dreimal so weit vom Sehobjekt entfernt sind wie dessen Öffnungswinkel beträgt (Flom et al., 1963). Direkt benachbarte Konturen zeigen keine solche Interaktion. Diese räumliche Fehlinformation kann durch eine mangelnde zeitliche Koinzidenz der zeitlichen Erregung entstehen. Als Korrelat auf Einzelzellniveau bietet sich dabei die Latenzverlängerung der Zellantworten von 10 ms nach Reizung des deviierenden Auges an. Gardner (1979) beschreibt bei Katzen optimale Zellantworten nach Aufzucht mit einem einäugig getragenen Graufilter, wenn

die Reize mit einer zeitlichen Verzögerung von 20 ms dem unbedeckten Auge dargeboten werden. Daraus entwickelt sie (Gardner et al., 1985) ein Modell, nach dem Stereosehen und die Einteilung in die okulären Dominanzklassen durch Laufzeitunterschiede der Signale von den beiden Augen zustande kommen. Zeitliche Koinzidenzdetektoren sind für das auditorische System bei Eulen (Konishi, 1984), Ratten (Yin et al., 1984) und Katzen (Wise & Irvine, 1985) beschrieben.

4. Die zeitliche Modulation der Erregungsverarbeitung visueller Informationen ist durch am distalen Dendritenbaum angreifende intrakortikale und unspezifische retikuläre Fasern herabgesetzt. Zur Stützung dieser These muß die Bedeutung der starken intrakortikalen Verschaltung der Neurone in Mikroschaltkreisen aus Abchnitt 5.2.5 wieder aufgenommen werden. Solche Mikroschaltkreise, in denen diese Integration und Verzögerung der Signale ablaufen könnte, sind anatomisch (Gilbert, 1983) und durch Latenzmessungen (Ferster & Lindström, 1983) nachgewiesen, in denen die Anzahl zwischengeschalteter Synapsen bis zur Erregung kortikaler Neurone nach elektrischer Stimulation in den einzelnen Schichten berechnet wurden. Vor allem Zellen der extragranulären Hauptschichten werden disynaptisch (Schicht 2 und 5) oder trisynaptisch (Schicht 5 und 6) exzitatorisch erregt. Diese Neurone zeigten in der vorliegenden Studie auch größere interokuläre Latenzunterschiede als Zellen der granulären Schicht, die vornehmlich monosynaptisch erregt werden (Ferster & Lindström, 1983). Die Zellen mit langen Antwortlatenzen würden demnach längere Integrationszeiten aufgrund einer schwächeren Ankopplung an die CGL-Afferenzen aufweisen und sind damit auch stärker von einer solchen Modulation im Sinne der Latenzverlängerung betroffen. Als Lokalisation dieser Integration bieten sich die distalen Abschnitte der apikalen Dendriten (Szentagothai, 1973) von Pyramidenzellen an, da dort vornehmlich Synapsen vom asymmetrisch erregenden Typ intrakortikaler Fasern anset-

zen und auch unspezifische retikuläre adrenerge und cholinerge Fasern, die wahrscheinlich das allgemeine Erregungsniveau der Hirnrinde steuern (Singer, 1983). Diese könnten durch ihren Aktivierungsgrad eine elektrische Vorspannung des Membranpotentials bewirken und so ein "zeitliches Fenster" bilden, in dem die zeitlich koinzidente Erregung der Neurone durch visuelle Reize möglich ist (Rauschecker, pers. Mitteilung). Diese Signale müssen absolut simultan am distalen Dendritenbaum ankommen, um die direkt am Soma ansetzenden EPSP's und IPSP's der CGL-Fasern mit ihrer starken De- oder Hyperpolarisation des Membranpotentials der Zelle zu modulieren. Dieses "zeitliche Fenster" könnte bei Schielamblyopen versetzt sein und so die signifikante Verlängerung der Antwortlatenzen hervorrufen.

Eine endgültige Klärung dieser möglichen Mechanismen kann jedoch nur durch intrazelluläre Latenzmessungungen erfolgen, um die tatsächlich das Zellsoma erreichenden IPSP's und EPSP's aufzeichnen zu können. Die hier beschriebenen Antwortlatenzen deuten in ihrer absoluten Länge und zeitlichen Präzision auf eine verlängerte Integrationszeit am Dendritenbaum als mögliche Lokalisation der Schielamblyopie hin. Alle anderen beobachteten elektrophysiologischen und psychophysischen Phänomene können zwanglos als Folge dieser zeitlich mangelhaften Koinzidenz der visuellen Information über das deviierende Auge gedeutet werden.

6. Zusammenfassung

Bei sechs Katzen wurde kurz nach dem Augenöffnen entweder der mediale oder laterale Augenmuskel eines Auges operativ durchtrennt und so in vier Fällen eine einseitig konvergente und an zwei Tieren eine einseitig divergente Schielstellung der Augen induziert. Nach Ablauf der plastischen Phase für die Entwicklung des Binokularsehens, (in der die Katzen kein auffälliges Verhalten zeigten), wurde das Antwortverhalten kortikaler Neurone vornehmlich der Area 17 elektrophysiologisch untersucht. Da die strabismischen Amblyopie mit einer Latenzverlängerung bis zur Erregung kortikaler Neurone in Zusammenhang gebracht wird, dienten als Reize neben bewegten Lichtbalken auch stationäre geblitzte Balkenreize, die in Orientierung und Größe dem rezeptiven Feld optimal angepaßt waren. Leuchtdichte und Kontrast der Reize wurden ebenfalls variiert.

1) Die schon mehrfach beschriebene Zerstörung der Binokularität der kortikalen Neurone konnte bestätigt werden. Diese Zerstörung war in den extragranulären Hauptschichten stärker als in der granulären Schicht ausgeprägt ($p < 0,01$). Die Reaktivität der Neurone auf geblitzte Reize zeigte keinen signifikanten interokulären Unterschied.

2) Unterschiedliches Antwortverhalten kortikaler Nervenzellen zwischen konvergent und divergent schielenden Katzen konnte nicht nachgewiesen werden.

3) Die Initial- und Gipfellatenzen nach visueller Stimulation des nicht-deviierenden und deviierenden Auges mittels eines Lichtblitzes waren hoch signifikant ($p < 0,001$ und $p < 0,01$) verschieden. Dabei waren lange Antwortlatenzen besonders betroffen.

4) Die Laufzeiten vom unoperierten Auge unterschieden sich nicht signifikant von denen bei normalsichtigen Katzen (Schrader, 1986; Onset-Latenz: $p > 0,7$ und Peak-Latenz: $p > 0,3$).

5) Die Antwortlatenzen der binokulären Neurone waren

signifikant im Vergleich zu den monokulären Neuronen des deviierenden Auges verlängert ($p < 0,05$). Im direkten Vergleich der Antwortlatenzen binokulärer Neurone wurden 26 von 33 Zellen (83%) früher vom nicht-deviierenden Auge erregt. Damit ist ein möglicher Mechanismus der Suppression von Doppelbildern angedeutet.

6) Die Verlängerung der Initiallatenzen im interokulären Vergleich war in den extragranulären Hauptschichten ($p < 0,01$) stärker ausgeprägt als in der granulären Eingangsschicht ($p < 0,2$) und gab so einen Hinweis auf eine intrakortikale Lokalisation der Latenzverlängerung.

7) Eine Kontrasterhöhung bewirkte eine größere Abnahme der Antwortlatenzen bei Reizung des nicht-deviierenden ($p < 0,001$) als des deviierenden Auges ($p < 0,01$).

8) Die Onset-Latenz und Anstiegssteilheit der Zellantwort als mögliches Maß der Übertragungsgenauigkeit waren nach Reizung des nicht-deviierenden Auges stärker voneinander abhängig ($r = -0,67$) als nach Stimulation des deviierenden Auges ($r = -0,59$).

9) Diese Daten lassen unterschiedliche Integrationszeiten und Kompetitionsvorgänge an den Dendritenbäumen der Kortexneurone bis zur überschwelligen Erregung als Grundlage der Latenzverlängerung annehmen.

10) Der Zusammenhang zwischen den verlängerten Antwortlatenzen und der strabismischen Amblyopie wird ausführlich diskutiert.

7. Literaturverzeichnis

ALPERN, M.: Eye movement and strabismus.
Barlow & Mollon (Hrsg.), The Senses. Cambridge Texts (1982)

AGUILONIUS, F.: Opticorum libri sex Philosophis iuxta ac Mathematicis utiles. Antwerpen (1613)

BARTISCH, G.: Das ist: der Augendienst. Dresden 1583, Sulzbach (1686)

BAKER, F.M.; GRIGG, P; VON NOORDEN: Effects of visual deprivation and strabismus on the reponses in the visual cortex of the monkey, including studies on the striate and prestriate cortex in the normal animal.
Brain Res. 66, 185-208 (1974)

BANGERTER, A.: Amblyopiebehandlung
S. Karger Ag (Hrsg.) 2. Basel (1953)

BISHOP, P.O.; KOZAK; W, VAKKUR G.J.: Some quantitative aspects of the cat's eye: axis and plane of reference, visual field coordinates and optics.
J. Physiol. London 163, 466-502 (1962)

BLAKEMORE, C.: The conditions required for the maintainence of binocularity in kitten's visual cortex.
J. Physiol. 261, 423-444 (1976)

BLAKEMORE, C.: Maturation and modification in the developing visual system.
Chapter 12 in Vol. VIII Perception of Handbook of Sensory Physiology. Springer Verlag, Bd III : Strabismus, Alternating Non Occlusion and Ocular Immobilization. 395-398 (1978)

BLAKEMORE, C.; VAN SLUYTERS, R.C.: Experimental analysis of amblyopia and strabismus.
Brit. J. Ophthal. 58, 176-182 (1974)

BOLZ, J.; ROSNER, G.; WÄSSLE, H.: Response latency of brisk sustained (X) and brisk transient (Y) cells in the Cat Retina.
J. Physiol. 328, 171-190 (1982)

BOYCOTT, B.B.; WÄSSLE, H.: The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina.
J. Physiol., London 240, 397-419 (1974)

BRADDICK, O.; ATKINSON, J.: Some recent findings on the development of human binocularity.
Behav. Brain Res. 10, 140-150 (1983)

BRAITENBERG, V.: Das Raster der neuralen Elemente in der Sehrinde und seine neurophysiologischen Konsequenzen.
Pathophysiologie des Sehens. Volker Herzau. (Ed.)
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart. (1984)

BUCHTEL, H.A.; BERLUCCHI, G.; MASCETTI, G.G.: Behavioural and electrophysiological analysis of strabismus in cats.
In: Aspects of neural plasticity. F. Vital-Durand and M. Jeannerod (Eds.), (1975)

BURIAN, H.M.: The Behavior of the amblyopic eye under reduced illumination and the theorie of functional amblyopia.
Doc. Ophthalmol. 23, 189 (1967)

CAJAL, S.R.: A new concept of the histology of the central nervous system.
Rottenberg, D.A.; Hochberg, F.H. (Eds.)
Neurological classics in modern translation.
New York, Hafner, 7-29 (1977)

CAMPBELL, F.W.; ROBSON, J.G.: Application of fourier analysis to the visibility of gratings.
J. Physiol. 197, 551-566 (1968)

CAMPBELL, F.W.; MAFFEI, L.; PICCOLINO, M.: The contrast sensitivity of the cat.
J. Physiol. 197, 551-566 (1973)

CAMPOS, E.G.: Anomalous retinal correspondence: monocular and binocular evoked responses.
Arch. Ophthalmol. 98, 299 (1980)

CHINO, Y.M.; SHANSKY, M.S.; HAMASAKI, D.I.: Development of receptive field properties of retinal ganglion cells in kittens raised with convergent squint.
Exp. Brain Res. 39, 313-320 (1980)

CHINO, Y.M.; SHANSKY, M.S.; JANKOWSKI, W.L.; BANSER, F.A.: Effects of rearing kittens with convergent strabismus on development of receptive-field properties in striate cortex neurons.
J. Neurophysiol. 50,(1), 265-286 (1983)

CLEAND, B.G.; CREWTHER, D.P.; GILLARD-CREWTHER, S.; MITCHELL, D.E.: Normality of spatial resolution of retinal ganglion cells in cats with strabismic amblyopia.
J. Physiol. 326, 235-249 (1982)

COBB, W.A.; MORTON, H.B.; ETTLINGER, G.: Cerebral potentials evoked by pattern reversal and their suppression in visual rivalry.
Science 216, 1123 (1967)

CREWTHER, S.G.; CREWTHER, D.P.; PECK, C.K.; PETTIGREW, J.D.: Visual cortical effects of rearing cats with monocular or binocular cyclotorsion.
J. Neurophysiol. 44, 1 (1980)

CYNADER, M.; HARRIS, L.: Eye movement in strabismic cats.
Nature 286, No. 5768, 64-65 (1980)

DIEFFENBACH, J.S.: Über das Schielen und die Heilung desselben durch die Operation. Berlin (1842)

DUKE-ELDER, S.S.; WYBAR, K.: System of Ophthalmology; Ocular Motility and Strabismus.
London, Kimpton Vol. VI., (1973)

DOWLING, J.E.; EHRINGER, B.; HEDDEN, W.L.:
The innerplexiform cell: a new type of retinal neuron.
Invest. Ophthal. 15, 916-926 (1976)

ECCLES, J.C.: The Physiology of Nerve Cells.
Baltimore: The John's Hobkin's Press (1957)

ECCLES, J.C.: The Physiology of Synapses.
Berlin, Springer-Verlag (1964)

ENOCH, J.M.: The current status of receptor amblyopia.
Doc. Ophthalmol. 23, 130 (1967)

ENROTH - CUGELL, C.; LENNIE, P.: The control of retinal ganglion cell discharge by receptive field surrounds.
J. Physiol. 247, 551-578 (1975)

ENROTH - CUGELL, C.; GOLDSTICK, T.K.; LINSENMEIER,R.A.:
The contrast sensitivity of cat retinal cells at reduced oxygen tensions.
J. Physiol. 304, 59-81 (1980)

FERSTER, D; LEVAY, S.: The axonal arborization of lateral geniculate neurones in striate cortex of the cat.
J. Comp. Neurol. 182, 923-944 (1978)

FERSTER, D.; LINDSTROEM, S.: An intracellular analysis of geniculo-cortical connectivity in area 17 of the cat.
J. Physiol. 342, 181-215 (1983)

FLOM, M.C.; WEYMOUTH, F.W.; KAHNEMANN,D.: Visual resolution and contour interaction.
J. Opt. Soc. Am. 53, 1026-1032 (1963)

FRANCCHETTI, A.T.; BURIAN, H.M.: Visually evoked responses in alternating strabismus.
Am. J. Ophthalmol. 71, 1292 (1971)

FRANCOIS, J.; HOLLWICH, F. (Hrsg): Schielen, Diagnostik und Therapie des Schielens beim Kleinkind, Amblyopie, Blickmotorik und Nystagmus, Netzhaut, Gonioskopie, Sekundärglaukom.
Stuttgart, New York, Georg Thieme (1983)

FREEMAN, R.P.; SCLAR, G.; OHZAWA, T.: An electrophysiological comparison of convergent and divergent strabismus in the cat: Visual evoked potentials.
J. Neurophysiol. 49 (1), 227-237 (1983)

FREEMAN, R.P.; TSUMOTO, T.: An electrophysiological comparison of convergent and divergent strabismus in the cat: electrical and visual activation of single cortical cells.
J. Neurophysiol. 49 (1), 238-253 (1983)

FRÜHAUF, A.; KLEIN, S.; RITTER, A.: Farbsinnuntersuchungen mit dem Farnsworth-100-Hue-Test bei Patienten mit Schielamblyopie und alternierendem Strabismus.

Basel, Ophthalmologica 167, 66 (1973)

GALVANI, L.: Commentary on the effect of of electricity on muscular motion (1791).
R. M. Green (trans.). Cambridge, Mass.: Licht, (1953)

GARDNER, C.J.: Sensitivity of visual neurons to the timing of input from the two eyes.
Freeman, R.D. (Ed.): Developmental neurobiology of vision. New York, Plenum Publishing Corp. 235-246 (1979)

GARDNER, C.J.; DOUGLAS, R.M.; CYNADER, M.S.: A time-based stereoscopic depth mechanism in the visual cortex.
Brain Res. 318, 154-157 (1985)

GILBERT, C.D.: Microcircuity of the visual cortex.
Ann. Rev. Neurosci. 6, 217-247 (1983)

GILBERT, C.D.; WIESEL, T.N.: Laminar specialization and intracortical connections in cat primary visual cortex.
in: The Organization of the cerebral cortex; (Eds.) F.O. Schmitt, F.G. Worden, G. Adelmann, S.G. Dennis, Cambridge: MIT Press, (1981)

GOODMAN, G.; RIPPS, M.; SIEGEL, M.: Cone dysfunction syndromes.
Arch. Ophthalmol. 70, 214 (1963)

HAMASAKI, D.I.; FLYNN, J.: Amblyopic eyes have longer reaction time.
Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 21, 846-853 (1981)

HEBB, D.O..: The oranization of behavior.
New York, John Wiley & Sons. (1949)

HEISTER, L.: Chirurgie. Nürnberg (1747)

HELMHOLTZ, H. von: Über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Nervenreizung.
Aus den Monatsberichten der Akademie der Wissenschaften zu Berlin 21.1.1850, S. 14-15, abgedruckt in: Helmholtz, H. von, Wissenschaftliche Abhandlungen Band III (1850)

HESS, R.F.: Developmental sensory impairment: Amblyopia or Tarachopia.
Human Neurobiol. 1, 17-29 (1982)

HESS, R.F.; CAMPBELL, F.W.; ZIMMERN, B.: Differences in the neural basis of human amblyopia, the effects of mean luminance.
Vision Res. 20, 295-305 (1980)

HESS, R.F.; HOWELL, E.R.: The luminance dependant nature of the visual abnomality in strabismic amblyopia.
Vision Res. 18, 931-936 (1978)

HICKEY, T.L.; GIULLERY, R.W.: An autoradiographic study of retino-geniculate pathways in the cat and the fox.
J. Comp. Neurol. 156, 239-254 (1974)

HIPPOKRATES. Werke, deutsch.
Hrsg: R. Kapferer. Teil VI: Von Luft, Wasser und Ortslage. Kapitel 14. Stuttgart und Leipzig (1934)

HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F.: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.
J. Physiol. 117, 500-544 (1952)

HOFFMANN, K-P; STONE, J.; SHERMAN, S.M.: Relay of receptive field properties in dorsal geniculate nucleus of the cat.
J. Neurophysiol 35, 518-531 (1972)

HOFFMANN, K-P.; STONE, J.: Conduction velocity of afferents to cat visual cortex: a correlation with cortical receptive field properties.
Brain Res. 32, 460-466 (1971)

HOLLWICH, F.: Lehrbuch der Augenheilkunde.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1982)

HOLOPIGIAN, K.; BLAKE, R.: Spatial vision in strabismic cats.
J. Neurophysiol. 50, 287-296 (1983)

HUBEL, D.H.: Exploration of the primary visual cortex 1955 - 1978.
Nature 299, 5883, 515-524 (1982)

HUBEL, D.H.; WIESEL, T.N.: Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex.
J. Physiol. 160, 106-154 (1962)

HUBEL, D.H.; WIESEL, T.N.: Receptive fields of cells in striate cortex of very young visually unexperienced kittens.
J. Neurophysiol. 26, 994-1002 (1963)

HUBEL, D.H.; WIESEL, T.N.: Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint.
J. Neurophysiol. 28, 1041-1059 (1965)

HUBEL, D.H.; WIESEL, T.N.; LEVAY, S.: Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex.
Phil. Trans. Roy. Soc. London B. 278, 377-409. (1977)

HUBEL, D.H.; WIESEL, T.N.; STRYKER, M.P.: Anatomical demonstration of orientation columns in macaque monkey.

J. Comp. Neurol. 177, 361-380 (1978)

IKEDA, H.; WRIGHT, M.J.: Retinotopic distribution, visual latency and orientation tuning of sustained and transient cortical neurones in area 17 of the cat.
Exp. Brain Res. 22, 385-398 (1975)

IKEDA, H.; WRIGHT, M.J.: Properties of LGN cells in kittens reared with convergent squint; a neurophysiological demonstration of amblyopia.
Exp. Brain Res. 25, 63-77 (1976)

IKEDA, H.; JACOBSON, S.G.: Nasal field loss in cats reared with convergent squint: behavioral studies.
J. Physiol. 270, 367-381 (1976)

IKEDA, H.; TREMAIN, K.E.: Amblyopia occurs in retinal ganglion cells in cats reared with convergent squint without alternating fixation.
Exp. Brain Res. 35, 559-582 (1979)

JOHN, R. ST.; TIMNEY, B.: Interhemispheric transmission delays in human strabismus.
Human Neurobiol. 5, 97-103 (1986)

JONES, K.R.; KALIL, R.E.; SPEAR, R.D.; Effects of strabismus on responsivity, spatial resolution and contrast sensitivity of cat LGN neurons.
J. Neurophysiol. 52, (3) 538 (1984)

KASAMATSU, T.; PETTIGREW; J.D.: Preservation of binocularity after monocular deprivation in the striate cortex of kittens treated with 6-Hydroxydopamine.
J. Comp. Neurol. 185, 139-162 (1974)

KALIL, R.E.; SPEAR, P.D.; LANGSETMO, A.: Response properties of striate cortex neurons in cats raised with

divergent and convergent strabismus.
J. Neurophysiol. 52, (3) 514 (1984)

KATZ, B.: Nerve, muscle and synapse.
Mc Graw Hill, New York. (1966)

KEPLER, J.: Dioptrik. Augsburg 1611
Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften Nr. 144,
Leipzig. (1904)

KONISHI, M.: A logical basis for single-neuron study of learning in complex neural systems.
In: The biology of learning. Eds. Marler, P. and Terrace, H., Dahlem-Konferenzen, Springer-Verlag, Berlin 311-324 (1984)

KRASTEL, H.; JAEGER, W.; GERTZ, J.: Zur Geschichte der Pathophysiologie des Binokularsehens, der Ätiologie und Therapie des Schielens bis zum Ende des 19. Jahrhunderts.
in: Meyer-Schwickerath, U.: Theorie und Praxis der modernen Schielbehandlung; Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1984)

KRATZ, K.E.; SPEAR, P.D.: Effects of visual deprivation and alterations in binocular competetion on responses of striate cortex neurons in the cat.
J. Comp. Neurol. 170, 141-151 (1976)

KÜPPER, W.: Schmerzausschaltung in der experimentellen Chirurgie bei Hund, Katze, Schwein und Schaf.
Verlag Paul Parey. Berlin und Hamburg. (1985)

KUFFLER, S.W.: Discharge patterns and functional organization of mammalian retina.
J. Neurophysiol. 16, 37-68 (1953)

LANSING, R.W.: Electroencephalographic correlates of binocular rivalry in man.
Science 146, 1325 (1964)

LENNIE, P.: The physiological basis of variation in visual latency.
Vision Res. 21, 815-824 (1981)

LEVAY, S.; GILBERT C.D.: Laminar patterns of geniculocortical projection in the cat.
Brain Res. 113, 1-19 (1976)

LEVAY, S.: MC CORWELL, S.K.: On- and Off-layers in the lateral geniculate layer of the mink.
Nature 300, 350-351 (1982)

LEVICK, W.R.: Variation in the response latency of the cat retinal ganglion cells.
Vision Res. 13, 837-853 (1973)

MAFFEI, L.; BISTI, S.: Binocular interaction in strabsmic kittens deprived in vision.
Science 191, 579-580 (1976)

MC MULLEN, W.H.: Some points in anisometropia in discussion on problems in refraction.
Trans. Ophthalmol. Soc. U.K. 59, 688 (1955)

MILLER, E.F.: Investigation of the nature and cause of impaired acuity in amblyopia.
Am. J. Optom. 32, 10 (1955)

MITCHELL, D.E.; GRIFFIN, F.; WILKINSON, F.; ANDERSON, P.; SMITH, M.L.: Visual resolution in young kittens.
Vision Res. 16, 363-366 (1976)

MITCHELL, D.E.; FREEMAN, R.D.; MILLDOT, M; HAEGERSTROM: Meridional amblyopia: evidence for modification on the human visual system by early visual experience.
Vision Res. 13, 535 (1973)

MITCHELL, D.E.;RUCK, M.; KAYE, M.G.; KIRBY, S.: Immediate and long-term effects on visual acuity of surgically induced strabismus in kittens.
Exp. Brain Res. 55, 420-430 (1984)

MOVSHON, J.A.; BLAKEMORE, C: Functional reinnervation in kitten visual cortex.
Nature 251, 504-505 (1974)

MOVSHON, J.A.; VAN SLUYTERS, R.G.: Visual neural development.
Ann. Rev. Psych. 32, 477-522 (1981)

MULLIKIN, W.M.; JONES, J.P.; PALMER, L.A.: Receptive field properties and laminar distribution of X-like and Y-like simple cells in cat area 17.
J. Neurophysiol. 52, (1984)

O'BRIAN, D.F.: The chemistry of vision.
Science 218, 961-966 (1982)

OLSON, C.R.; FREEMAN, R.D.: Eye alignment in kittens.
J. Neurophysiol. 41, 848-459 (1978)

PETERS, A; PROSKAUER, C.G., FELDMAN, M.L. : The projection of the lateral geniculate nucleus to area 17 of the rat cerebral cortex. V. Degeneration axon terminals synapsing with Golgy impregnated neurons.
J. Neurocytol. 8, 331-857

POPP, M.; RAUSCHECKER, J.P.: Antwortdynamik von Einzelzellen im visuellen Kortex der Katze.

Neurobiologen-Tagung, Göttingen. (1984)

PANUM, P.L.: Physiologische Untersuchungen über das Sehen mit zwei Augen. Kiel (1858)

PRATT-JOHNSON, J.A.; TILLSON, G.: Suppression in strabismus; an update.
Br. J. Ophthal. 68, 174-178 (1984)

RAUSCHECKER, J.P.: Neuronal mechanisms of developmental plasticity in the cat's visual system.
Human Neurobiol. 3, 109-114 (1984)

RAUSCHECKER, J.P.; HARRIS, L.R.: Auditory compensation of the effects of visual deprivation in the cat's superior colliculus.
Exp. Brain Res. 50, 69-83 (1983)

RAUSCHECKER, J.P.; SINGER, W.: The effects of early visual experience on the cat's visual cortex and their possible explanation by Hebb synapses.
J. Physiol. 310, 215-239 (1981)

REINOSO-SUAREZ, F.: Topographischer Hirnatlas der Katze für experimental-physiologische Untersuchungen.
Merck AG, Darmstadt (1961)

RIGGS, L.A.; WHITTLE, P.: Human occipital and retinal potential evoked by subjectivley faded visual stimuli.
Vision Res. 2, 391 (1962)

ROCKEL, A.J.; HIOMS, R.W.; POWELL, T.P.S.: The basic uniformity in structure of the neocortex.
Brain 103, 221-244 (1980)

RODIECK, R.W.: Visual pathways.
Ann. Rev. Neurosci. 2, 193-225 (1979)

SCHEINER, C.: Oculus, hoc est fundamentum opticum.

Innsbruck. (1619)

SCHILLER, P.H.; TRUE, S.D.; CONWAY, J.L.: Deficits in eye movements following frontal eye-field and superior colliculus ablations.
J. Neurophysiol. 44, 1175-1189 (1980)

SCHMIELAU, F.: Corticale Beeinflussung der Verarbeitung visueller information im CGL.
Dissertation, München (1976)

SCHRADER, W.: Antwortlatenzen von Neuronen im visuellen Kortex von Katzen mit normaler und auf stroboskopische Reize reduzierter Seherfahrung.
Medizinische Dissertation im Promotionsverfahren, Tübingen (1986)

SHATZ, C.J.; STRYKER, M.P.: Ocular dominance in layer IV of the cat's visual cortex and the effects of monocular deprivation.
J. Physiol. 281, 267-283

SMITH, E.: A compleat system of opticks.
Canbridge (1738)

SINGER, W.: Mechanisms of experience dependent self organization of neuronal assemblies in the mammalion visual system.
Arch. Biol. Med. Exp., 317-327 (1983)

SINGER, W.; VON GRÜNAU, M.; RAUSCHECKER, J.: Requirements for the disruption in the visual cortex of strabismic kittens.
Brain Res. 171, 536-540 (1979)

SINGER, W.; VON GRÜNAU, M.; RAUSCHECKER, J.: Functional amblyopia in kittens with unilateral exotropia.
Exp. Brain Res. 40, 294-304 (1980)

SOKOL, S.: Abnormal evoked potential latencies in amblyopia.
Br. J. Ophthalmol. 67, 310-314 (1983)

SPRAGUE, J.M.; BERLUCCHI, G.; RIZZOLATTI, G.: The role of the superior colliculus and pretectum in vision and visually guided behaviour. Jung R. (Ed); handbook of sensory physiology. Vol. VII, 3B Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 27-102 (1973)

STERLING P.; WICKELGREEN B.G.: Visual receptive fields in the superior colliculus of the cat.
J. Neurophysiol. 32, 1-15 (1969)

STONE, J.; FUKUDA, Y.: Properties of cat retinal ganglion cells: a comparison of W-cells with X- and Y-cells.
J. Neurophysiol. 37, 722-748 (1974)

SUR, M.; SHERMAN, S.M.: Linear and non-linear W-cells in C-laminae of the cat's lateral geniculate nucleus.
J. Neurophysiol. 47, 869-884 (1982)

SZENTAGOTHAI, J.: Synaptology of the visual cortex.
In R. Jung (Ed.), Visual Centers in the Brain, Handbook of Sensory physiology. Vol. VII 3B Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 268-324 (1973)

TAYLOR, J.: Mechanismus oder neue Abhandlung von der künstlichen Zusammensetzung des menschlichen Auges. Frankfurt am Main (1750)

TRAIMAN, K.E.; IKEDA, H.: Relationship between amblyopia, LGN cell shrinkage and cortical ocular dominance in cats. Exp. Brain Res. 45, 243-252 (1982)

TSUMOTO, T.: Inhibitory and excitatory binocular convergence to visual cortical neurons of the cat. Exp. Brain Res. 24, 107-110 (1975)

TSUMOTO, T.; FREEMAN, R.D.: Effects of strabismus on development of cortico-geniculate projections in the kitten.
Exp. Brain Res. 44, 337-339 (1981)

TSUMOTO, T.; SUDA, K.: Three groups of cortico-geniculate neurons and their distribution in binocular and monocular segments of cat striate cortex.
J. Comp. Neurol. 193, 223-236 (1980)

TUSA, R.J.; PALMER, L.A.; ROSENQUIST, A.C.: The retinotopic of area 17 (striate cortex) in the cat.
J. Comp. Neurol. 177, 213-236 (1978)

VAN BALEN, A.TH.M.: The influence of suppression on the flicker ERG.
Doc. Ophthalmol. 18, 440 (1964)

VAN SLUYTERS, R.C.; LEVITT, F.B.: Experimental strabismus in kitten.
J. Neurophysiol. 43 (3), 686-699 (1980)

VAKKUR, G.J.; BISHOP, P.O.; KOZAK, W.: Visual optics in the cat including posterior nodal distance and retinal landmarks.

Vision Res. 3, 289-314 (1963)

VON GRÜNAU, M.W.: Long term changes of orienting behaviour in cats with artificial divergent strabismus. Behav. Brain Res. 13 (2), 139 (1984)

VON GRÜNAU, M.W.; SINGER, W.: Functional amblyopia in kittens with unilateral exotropia.
Exp. Brain Res. 40, 305-310

VON GRÜNAU, M.: Luminance dependance of strabismic amblyopia in kittens.
J. Physiol. 119-120 (1978)

VON NOORDEN, G.K.: Classification of amblyopia.
Am. J. Ophthal. 63, 238 (1967)

VON NOORDEN, G.K.; BURIAN, H.M.: An electro-ophtalmolographic study of the behaviour of the fixation of amblyopic eyes in light and dark adapted state.
Am. J. Ophthal. 46, 68 (1958)

VON NOORDEN, G.K.; BURIAN, H.M.: Visual acuity in normal amblyopic patients in the reduced illumination. Behaviour with and without neural density filter.
Arch. Ophthal. 61, 533 (1959)

VON NOORDEN, G.K.: Mechanisms of amblyopia.
Doc. Ophthalmol. 34, 93 (1977)

VON NOORDEN, G.K.; FRANK, J.U.: Relationship between amblyopia and the angle of strabism.
Am. Orthopt. J. 26, 31 (1976)

VON NOORDEN, G.K.: Binocular vision and ocular motility.- Theory and management of strabismus.
Mosby Company, New York (1985)

WALD, G.; BURIAN, H.M.: The dissociation of form vision and light perception in strabismic amblyopia.
Am. J. Ophthal. 27, 950 (1944)

WALDEYER, W.: Über einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Centralnervensystems.
Dtsch. Med. Wochenschr. 17 (1891)

WHEATSTONE, C.: Beiträge zur Physiologie der Gesichtswahrnehmung. In: Abhandlung zur Geschichte des Stereoskops.
Hrsg.: M. von Rohr. Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften, Bd. 118, Leipzig (1908)

WIESEL, T.; HUBEL, D.: Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye.
J. Neurophysiol. 26, 1003-1017 (1963)

WIESEL, T.; HUBEL, D.: Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure in kittens.
J. Neurophysiol. 28, 1029-1949 (1965)

WILSON, J.R.; FRIEDLANDER, M.J.; SHERMAN, S.M.: Fine structural morphology of identified X-cells and Y-cells in the cat's lateral geniculate nucleus.
Proc. Roy. Soc. B. 221 (1225), 411 (1984)

WISE, L.Z.; IRVINE, D.R.F.: Interaural intensity difference sensivity based on facilatority binaural interaction in cat superior colliculus.
Hearing Res. 16 (2), 181-187 (1985)

YIN, T.; KALIL, R.E.; SCHECHTER, P.B.: VEP responses from strabismic cats.
Invest. Ophthal. 24, 1390-1399 (1983)

YIN, T.C.; KUWADA, S.; SUJAKU, Y.: Interaural time sensitivity of high-frequency neurons in the inferior colliculus.
J. Acoust. Soc. 76 (5), 1401-1409 (1984)

LEBENSLAUF

Am 20. Juni 1961 wurde ich, Gerhard Wilhelm Eschweiler, als Sohn des Alfred Eschweiler, Grundschulrektor, und seiner Ehefrau Irmgard Eschweiler, geb. Theile, in Eschweiler geboren.

Nach der Grundschule besuchte ich von 1971 bis 1980 das städtische Gymnasium Eschweiler und erlangte dort im Mai 1980 die allgemeine Hochschulreife. Im Oktober 1980 begann ich das Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen. Nach der Ärztlichen Vorprüfung im Sommer 1982 immatrikulierte ich mich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, um dort den klinischen Abschnitt im August 1985 mit der 2. Ärztlichen Prüfung abzuschließen.

Im September 1983 wurde ich als Doktorand am Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik angenommen.

Das Praktische Jahr leistete ich erneut als Student der RWTH Aachen ab. Das 3. Staatsexamen legte ich am 11. 11. 1986 ab. Seit Januar 1987 arbeite ich als Assistenzarzt in der Neurochirurgischen Abteilung des Klinikums der RWTH Aachen.

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)